

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Hodnocení radiální pevnosti tablet obsahujících theofylin

Evaluation of tensile strength of tablets containing theophylline

Hradec Králové, 2015

Hana Janoutová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové dne:

Podpis:

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí diplomové práce Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení a pomoc při zpracování diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Petře Svačinové za cenné rady a pomoc při vyhodnocování naměřených výsledků.

OBSAH

1	ABSTRAKT	6
2	ABSTRACT	7
3	ZADÁNÍ.....	8
4	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	9
5	ÚVOD.....	10
6	TEORETICKÁ ČÁST	11
6.1	Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát.....	11
6.2	Laktosa bezvodá	14
6.3	Celulosa mikrokrytalická	19
6.4	Magnesium-stearát, Stearan hořečnatý	23
6.5	Theofylin.....	26
6.6	Tablety.....	29
6.6.1	Lékopisné rozdělení tablet pro perorální podání	29
6.6.2	Hodnocení tablet.....	30
6.7	Metoda síla-dráha	31
6.8	Pevnost tablet.....	34
6.8.1	Vliv procesních parametrů tabletovacího lisu, vlastností prášku a struktury tablety na pevnost tablet	38
6.8.2	Vliv použitého lisovacího tlaku na pevnost tablet.....	39
6.8.3	Vliv doby míchání s kluznou látkou a použitého mísiče na pevnost tablet 41	
6.8.4	Vliv lisovací rychlosti na pevnost tablet.....	42
7	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	43
7.1	Použité suroviny	43
7.2	Složení použitých směsí.....	44
7.3	Použité přístroje	45
7.4	Postup práce	46
7.4.1	Příprava směsí	46
7.4.2	Příprava tablet pro hodnocení záznamu síla – dráha	46
7.4.3	Stanovení pevnosti tablet.....	47
7.4.4	Statistické zpracování výsledků.....	47

8	VÝSLEDKY - TABULKY A GRAFY	49
8.1	PARAMETRY SÍLA-DRÁHA	49
8.2	RADIÁLNÍ PEVNOST	53
9	DISKUSE	60
9.1	Hodnocení parametrů záznamu síla-dráha.....	60
9.1.1	E_1 – energie přelisování	60
9.1.2	E_2 – plastická energie	61
9.1.3	E_3 – elastická energie.....	61
9.1.4	E_{\max} – celková energie spotřebovaná při lisovacím cyklu.....	61
9.2	Hodnocení radiální pevnosti	63
9.2.1	Hodnocení směsí A-1 až A-5	63
9.2.2	Hodnocení směsí B-1 až B-5	63
9.2.3	Hodnocení směsí C-1 až C-5	63
9.2.4	Hodnocení směsí D-1 až D-5	64
9.2.5	Hodnocení směsí E-1 až E-5	64
10	ZÁVĚR.....	65
11	LITERATURA	66

1 ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Školitel: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Posluchač: Hana Janoutová

Název diplomové práce: Hodnocení radiální pevnosti tablet obsahujících theofylin

Cílem této práce bylo charakterizovat radiální pevnost tablet obsahujících theofylin. Pevnost tablet byla sledována v závislosti na složení jednotlivých směsí plniv a na jejich poměru. V teoretické části se práce zabývá popisem jednotlivých materiálů použitých ve směsi. Jedná se o laktosu SpheroLac 100, mikrokrytalickou celulosu Comprecel 102, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160, hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A150, theofylin a stearan hořečnatý. Práce dále popisuje záznam síla-dráha, hodnocení radiální pevnosti tablet a různé faktory, které ji ovlivňují.

V experimentální části práce jsou hodnoceny parametry záznamu síla-dráha a radiální pevnost tablet lisovaných lisovací silou 10 kN. Z naměřených výsledků vyplývá, že vyšší hodnoty energie předlisování (E_1) i plastické energie (E_2) mají směsi A, C a E, které obsahují Comprecel 102, a nejnižší hodnoty byly naměřeny u směsi B, které obsahují SpheroLac 100 a Di-Cafos D160. Hodnoty elastické energie (E_3) jsou u všech směsí podobné. Nejvyšší hodnoty radiální pevnosti mají směsi A obsahující Comprecel 102 a Di-Cafos D160, nejnižší hodnoty byly naměřeny u směsi D obsahujících SpheroLac 100 a Di-Cafos A150.

2 ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Consultant: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Student: Hana Janoutová

Title of Thesis: Evaluation of tensile strength of tablets containing theophylline

The aim of this thesis was to determine tensile strength of tablets containing theophylline. Tensile strength was studied as a function of the composition of mixtures of the used fillers and especially on their ratio. In the theoretical part, the used materials – lactose SpheroLac 100, microcrystalline cellulose Comprecel 102, dibasic calcium phosphate dihydrate Di-Cafos D160, anhydrous dibasic calcium phosphate Di-Cafos A150, theophylline and magnesium stearate are described. This work also evaluates force-displacement record, tensile strength and various factors that affect tensile strength.

Parameters of force-displacement record and tensile strength of the tablets compressed with compression force 10 kN were evaluated in the experimental part. The measured results show that higher values of precompression energy (E_1) and energy of plastic deformation (E_2) were detected in mixtures A, C and E which contain Comprecel 102, and the lowest values were detected in mixtures B which contain Sphero-Lac 100 and Di-Cafos D160. Values of energy of elastic deformation (E_3) are similar for all mixtures. The highest values of tensile strength were measured in mixtures A containing Comprecel 102 and Di-Cafos D160, the lowest values of tensile strength were measured in mixtures D containing SpheroLac 100 and Di-Cafos A150.

3 ZADÁNÍ

Předmětem této diplomové práce je v teoretické části charakterizovat použité suroviny a popsat různé metody pro hodnocení radiální pevnosti tablet a dále faktory, které ji mohou ovlivnit.

Cílem experimentální části práce je zhodnotit radiální pevnost tablet obsahujících theofylin a porovnat vliv různého poměru plniv na radiální pevnost. Jako plniva jsou použity laktosa Spherolac 100, mikrokrytalická celulosa Comprecel 102, hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A 150 a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D 160.

Experimentální část zahrnuje tyto úkoly:

- Příprava tabletovin
- Lisování tablet
- Měření a výpočet radiální pevnosti tablet
- Zpracování výsledků do tabulek a grafů

4 SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

A-1 až A-5	směsi odpovídající složením tabulce č. 1
B-1 až B-5	směsi odpovídající složením tabulce č. 1
C-1 až C-5	směsi odpovídající složením tabulce č. 1
D	průměr tablety [mm]
D-1 až D-5	směsi odpovídající složením tabulce č. 1
E-1 až E-5	směsi odpovídající složením tabulce č. 1
E_1	energie předlisování [J]
E_2	plastická energie [J]
E_3	elastická energie [J]
E_{\max}	celková energie spotřebovaná během celého lisovacího cyklu [J]
F	drtící síla (síla zaznamenaná při prasknutí tablety) [N]
HFV bezvodý	hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý
HFV dihydrát	hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát
MCC	mikrokrytalická celulóza
MgS	stearan hořečnatý
PEG	polyethylenglykol
S	směrodatná odchylka
SDL	sprejově sušená laktosa
t	tloušťka tablety [mm]
W	výška válcovité části tablety (= tloušťka pásu) [mm]
x	průměr
σ_t	radiální pevnost tablety [MPa]

5 ÚVOD

Tablety patří mezi nejčastěji používané lékové formy. Jejich oblíbenost spočívá v jednoduchosti výroby, nízké ceně, přesnému a pohodlnému dávkování a vysoké stabilitě oproti tekutým a polotuhým léčivým přípravkům. Vyrábí se lisováním tabletovin. Vznikají tak výlisky různého tvaru, velikosti i hmotnosti. Jednou z významných vlastností takto vylisovaných tablet je jejich pevnost. Ta může být ovlivněna různými faktory, jako jsou například použitá lisovací síla, složení tabletoviny nebo vlastnosti jednotlivých složek směsi. S ohledem na tyto faktory tablety musí být vždy dostatečně mechanicky odolné, aby si zachovaly celistvost po celou dobu své existence.

Český lékopis hodnotí pevnost tablet podle síly potřebné k rozdrčení tablety. Tato síla je udávána v newtonech (N). Při zkoušce se nepočítá s rozměry tablet. Naproti tomu radiální pevnost popisuje mechanickou odolnost tablety s využitím její výšky a průměru. Udává se v megapascálech (MPa). Tato veličina se získává výpočtem z podílu drtící síly, tj. síly při které dojde k rozlomení tablety během komprese, a plochy tablety. V této diplomové práci se hodnotila radiální pevnost tablet obsahujících léčivou látku theofylin. Jako plniva byly zvoleny mikrokrystalická celulóza, bezvodá laktosa, hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát a dále stearan hořečnatý jako kluzná látka.

6 TEORETICKÁ ČÁST

6.1 Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát

Calcii hydrogenophosphas anhydricus, Calcii hydrogenophosphas dihydricus

Obchodní názvy: ¹ *A-TAB, Di-Cafos AN, Emcompress Andydrous, Fujicalin, E341*

Empirický vzorec: CaHPO_4 , $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Popis:

Je to bílý nebo téměř bílý krystalický prášek nebo bezbarvé krystaly, bez chuti a zápachu. Lékopisné monografie udávají obsah 98,0% až 103,0% sloučeniny CaHPO_4 a 98,0% až 105,0% sloučeniny $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. ^{1,2}

Charakteristické vlastnosti:

Obsah vlhkosti: ¹	typicky 0,1-0,2 %; bezvodý HFV obsahuje pouze vlhkost adsorbovanou na povrchu
Distribuce velikosti částic: ¹	<i>A-TAB</i> : střední průměr částice 180 μm <i>Emcompress Anhydrous</i> : střední průměr částice 136 μm <i>Fujicalin</i> : střední průměr částice 94 μm prášek: střední průměr částice 15 μm
Rozpustnost: ^{1,2}	prakticky nerozpustný v etheru, ethanolu 96% a vodě, rozpustný ve zředěných kyselinách (např. ve zředěné kyselině chlorovodíkové a zředěné kyselině dusičné)
Stabilita: ¹	nehygroskopický, stabilní při pokojové teplotě bezvodý HFV nehydratuje na formu dihydrátu ani za podmínek vysoké vlhkosti

Inkompatibility:

Povrch mletého bezvodého HFV je alkalický, a proto by tato látka neměla být kombinována s léčivy, která jsou na alkalické pH citlivá. Nicméně některé zprávy naznačují, že existují rozdíly v povrchovém pH mezi mletým a nemletým HFV bezvodým a že nemletá forma má kyselý povrch. Tento rozdíl má významné důsledky na stabilitu léčiva, především při přechodu ze suché granulace na přímé lisování, kdy lze očekávat změnu velikosti částic bezvodého HFV. ¹

Byla popsána řada inkompatibilit HFV dihydrátu s léčivými i pomocnými látkami a u mnohých z nich se předpokládá, že nastanou také u HFV bezvodého (tetracyklinová antibiotika, indomethacin, aspirin, aspartám, ampicillin, cephalexin, erythromycin, látky citlivé k alkalickému pH). ¹

Výroba:

Fosforečnan vápenatý je obvykle připravován reakcí velmi čisté kyseliny fosforečné s hydroxidem vápenatým Ca(OH)_2 získaným z vápence, ve stechiometrickém poměru ve vodné suspenzi. Následuje sušení při teplotě, která umožní dosažení správného hydratačního stavu. Po sušení získáme hrubý materiál, jehož mletím lze získat materiál s jemnými částicemi. Bezvodý HFV může být připraven také sprejovým sušením. ¹

Použití ve farmacii:

Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý a dihydrát se používají jako pomocná látka (plnivo tablet a tobolek) ve farmaceutické výrobě díky své dobré lisovatelnosti a dobrým tokovým vlastnostem hrubého materiálu. Na rozdíl od dihydrátu, tablety z hydrogenfosforečnanu vápenatého bezvodého mohou projevit laminaci nebo víčkování, pokud jsou lisovány s použitím vyšších tlaků. Tento jev nastává, pokud bezvodý HFV představuje podstatnou část složení tablety, je umocněn použitím hlubokých konkávních trnů a je nezávislý na rychlosti lisování. ¹

HFV bezvodý a dihydrát jsou abrazivní, proto je při tabletování vyžadováno přidání kluzné látky, např. 1% w/w stearanu hořečnatého nebo 1% w/w stearylumarátu sodného. ¹ Při lisování se HFV deformuje především křehkým lomem a tvoří tak čisté

vazebné povrchy, proto alkalické kluzné látky jako stearan hořečnatý mají velmi malý vliv na jeho vazebné vlastnosti, což je jednou z hlavních výhod jeho použití. Protože HFV je nerozpustný ve vodě a tvoří tak nerozpadavé tablety, není doporučeno jeho použití ve vysokých koncentracích se špatně rozpustnými léčivými látkami.^{3,4}

Ve farmaceutickém průmyslu jsou užívány dva stupně velikosti HFV částic. Mletý materiál je typicky používán ve vlhké a suché granulaci. Hrubý, nemletý materiál je naopak používán v přímém lisování.¹

HFV je dále používán jako plnivo a současně zdroj vápníku v potravinových doplncích a pro své abrazivní vlastnosti v zubních pastách a zubních práscích.¹

Porovnání vlastností hydrogenfosforečnanu vápenatého bezvodého (Anhydrous Emcompress) a dihydrátu (Emcompress):

HFV dihydrát má velmi dobré tokové vlastnosti, nízkou hygroskopicitu a přijatelnou cenu, proto se velice často používá jako pomocná látka v přímém lisování. Nicméně jeho nevýhodou je tendence ztrácet krystalickou vodu. Tento proces je závislý na teplotě a vlhkosti a na velikosti částic HFV dihydrátu. Dehydratace může mít výrazný vliv na chemickou stabilitu některých léčivých látek a na vlastnosti pevných lékových forem obsahujících tuto pomocnou látku. Použitím bezvodého HFV se mohou tyto problémy obejít.⁵

Doldán et al. zjistili, že obě látky měly velmi podobnou distribuci velikosti částic. U bezvodého HFV však byla zjištěna větší pravá hustota, o trochu lepší lisovatelnost a také větší intrapartikulární pórovitost, tudíž daleko větší specifická plocha povrchu. Bezvodý HFV měl nižší schopnost toku, přesto obě látky vykazovaly volný tok. Radiální pevnost tablet byla lehce větší u dihydrátu, což může být dáno pozorovanými rozdíly ve struktuře mikropórů. Dále změřili výrazné rozdíly v dobách rozpadu, přičemž rychlejší rozpad byl u tablet z bezvodého HFV díky celkově větší pórovitosti, obzvláště za příspěvku mikropórů, které byly v těchto výliscích zachovány.⁵

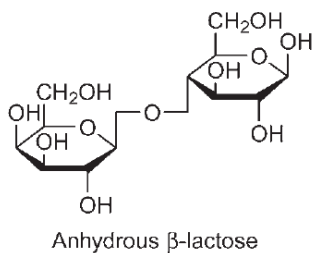
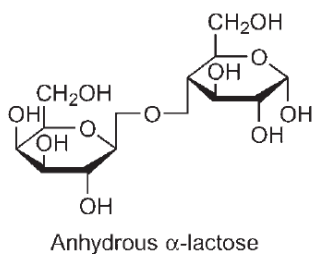
6.2 Laktosa bezvodá

Lactosum anhydricum

Obchodní názvy:¹ *Anhydrous 60M, Anhydrous Direct Tableting (DT), Anhydrous DT High Velocity, Anhydrous Impalpable, Lactopress Anhydrous, Lactopress Anhydrous 250, SuperTab 21AN, SuperTab 22AN*

Empirický vzorec: $C_{12}H_{22}O_{11}$

Strukturní vzorec:



Obr. č. 1: Strukturní vzorec bezvodé α- a β-laktosy¹

Popis:

Bezvodá laktosa se vyskytuje jako bílé nebo téměř bílé krystalické částice nebo prášek. Komerčně dostupných je několik rozdílných značek bezvodé laktosy, které obsahují bezvodou β-laktosu a bezvodou α-laktosu. Bezvodá laktosa obvykle obsahuje 70-80% bezvodé β-laktosy a 20-30% bezvodé α-laktosy.¹

Rozpustnost:

Rozpustnost podle Handbook of Pharmaceutical Excipients: Bezvodá laktosa je rozpustná ve vodě, mírně rozpustná v ethanolu (95%) a v etheru, 20g/100 ml vody při 25°C pro *Lactose Anhydrous DT*, 40g/100 ml vody při 25°C pro Sheffield Pharma Ingredients produkty.^{1,6}

Rozpustnost udávaná lékopisem: Bezvodá laktosa je snadno, ale pomalu rozpustná ve vodě, prakticky nerozpustná v ethanolu 96%.²

Stabilita:

Při vysoké relativní vlhkosti bezvodá laktosa váže okolní vlhkost a tvoří hydrát. Tablety s vysokým obsahem bezvodé laktosy mohou tímto způsobem zvětšit svůj objem⁴ – bylo zjištěno, že při 80°C a 80% relativní vlhkosti tablety obsahující bezvodou laktosu zvětšily svůj objem 1,2x po jednom dni.¹

Při skladování se může objevit hnědé zbarvení, tato reakce je urychlena teplem a vlhkým prostředím (viz dále Maillardova reakce). Při relativní vlhkosti nad 80% může docházet k růstu plísně.¹

Inkompatibility:

Laktosa se řadí mezi redukující sacharidy díky schopnosti glukosové jednotky tautomerovat mezi kruhovým poloacetalem a aldehydem na otevřeném řetězci. Aldehydová skupina představuje reaktivní skupinu, která má potenciál interagovat s primárními a sekundárními aminy (běžnými na mnohých léčivech), pokud je tableta skladována delší dobu při vysoké vlhkosti. Dochází k degradaci léčiva a žloutnutí nebo hnědnutí tablety. Tato reakce se nazývá Maillardova reakce.^{1,4}

Bezvodá laktosa je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly, aminokyselinami, amfetaminy a lisinorpilem.¹

Výroba:

Existují dvě formy bezvodé laktosy: α -laktosa a β -laktosa, přičemž poměr mezi α - a β -laktosou ovlivňuje teplota krystalizace. Bezvodá laktosa je připravována válcovým sušením roztoku laktosy při teplotě nad 93,5°C. Získaný produkt je poté mletý a

prosívány.¹

Formy laktosy:

Laktosa se vyskytuje ve čtyřech různých pevných formách: α -laktosa monohydrát, bezvodá α -laktosa (stabilní nebo nestabilní bezvodá α -laktosa), bezvodá β -laktosa a amorfni laktosa. Každá forma vykazuje rozdílné vlastnosti při lisování:⁷

- α -laktosa monohydrát – Při lisování podléhá křehké fragmentaci. K dosažení dostatečné pevnosti tablet vytvořených z čisté α -laktosy monohydrátu je zapotřebí vyšších lisovacích tlaků, proto se dává přednost granulované α -laktose monohydrátu, která má lepší lisovací vlastnosti.⁷
- Bezvodá β -laktosa – Během lisování také fragmentuje, vykazuje mnohem lepší lisovací vlastnosti díky kulovitějším částicím, drsnějšímu povrchu částic a vyššímu stupni fragmentace. Dostupné druhy β -laktosy obsahují kolem 85% β -laktosy, zbylých 15% tvoří α -laktosa monohydrát a bezvodá α -laktosa.⁷
- Bezvodá α -laktosa - Může být připravena z α -laktosy monohydrátu termální dehydratací nebo alkoholovým vysoušením. Termální dehydratace při teplotách nad 130°C vede k vytvoření stabilní bezvodé α -laktosy; při alkoholovém vysoušení α -laktosy monohydrátu vzniká nestabilní bezvodá α -laktosa, tato hygroskopická forma bezvodé α -laktosy může být také připravena termální dehydratací α -laktosy monohydrátu při teplotách 100-130°C.⁷
- Amorfni laktosa - Čistě amorfni laktosa může být získána sprejovým sušením vodného roztoku laktosy. Projevuje plastickou deformaci díky velmi jemným a kulovitým částicím s hladkými povrchy. Komerčně dostupná sprejově sušená laktosa však obsahuje pouze 12-15% amorfni laktosy, zatímco zbývající část tvoří α -laktosa monohydrát - toto složení je získáno sprejovým sušením suspenze krystalů laktosy v roztoku laktosy; chování při lisování je proto výsledkem fragmentace krystalických jader α -laktosy monohydrátu a plastické deformace vrstev z amorfni laktosy.⁷

Použití ve farmacii:

Bezvodá laktosa je významná pomocná látka v přímém lisování tablet. Používá se jako plnivo a pojivo v tabletách a tobolkách. Bezvodá laktosa může být použita v kombinaci s léčivými látkami citlivými na vlhkost díky svému nízkému obsahu vlhkosti. Může být také použita v intravenózních injekcích nebo jako nosič v inhalátorech se suchým práškem. Je pomocnou látkou při lyofilizaci.¹

Jain et al.⁸ zkoumali vliv přítomnosti laktosy bezvodé a hydrátu na chemickou stabilitu hydrofobních léčiv – antagonistů leukotrienových receptorů. Směsi byly připraveny v poměru 1:25, 1:50 a 1:100 (léčivo:laktosa) a analyzovány po dobu šesti týdnů během skladování při relativní vlhkosti 40%, 83% a 97% (všechny při 25°C) a 75% při 40°C. Směsi obsahující bezvodou laktosu absorbovaly větší množství vlhkosti a vykazovaly větší degradaci léčiva než směsi obsahující hydrát laktosy. Směsi skladované při vysoké teplotě i relativní vlhkosti projeví větší absorpci vlhkosti než směsi skladované pouze při vyšší relativní vlhkosti.

Patel et al.⁹ hodnotili vliv MCC dvou rozdílných velikostí částic od dvou různých dodavatelů (Avicel PH 101 a Avicel PH 102, Emcocel 50M a Emcocel 90M) v kombinaci s bezvodou laktosou nebo laktosou Fast-Flo na různé vlastnosti tablet s léčivou látkou hydrochlorothiazidem. Celkem bylo připraveno 16 směsí, první série obsahovala 25% MCC a 62% laktosy, zatímco druhá série obsahovala 50% MCC a 37% laktosy. V obou sériích byla přítomna stejná koncentrace hydrochlorothiazidu a stearanu hořečnatého. Před lisováním se u směsí zjišťovaly tokové vlastnosti, hustota a lisovatelnost. Tablety byly lisovány při třech lisovacích tlacích a hodnoceny na oděr, rozpad a disoluci. Směsi obsahující Fast-Flo laktosu vykazovaly lepší tokové vlastnosti, které by byly dostačující pro vysokorychlostní tabletování, zatímco u bezvodé laktosy byly získány stejné tokové vlastnosti pouze v kombinaci s MCC o větší velikosti částic. Hustota byla ovlivněna koncentrací MCC (hustota směsi klesala s rostoucím obsahem MCC). Fast-Flo laktosa výrazně zvýšila hustotu směsi při nižší koncentraci MCC na rozdíl od bezvodé laktosy. Nebyly nalezeny žádné rozdíly v lisovatelnosti směsí vlivem různé velikosti částic MCC nebo různých dodavatelů při středních a vysokých lisovacích tlacích, nicméně směsi z bezvodé laktosy byly lépe lisovatelné než směsi s Fast-Flo laktosou a směsi obsahující 50% MCC byly lépe lisovatelné než směsi

s obsahem 25% MCC. Při všech lisovacích tlacích tablety vykazovaly velmi malý oděr. Rozpad tablet byl ve většině případů rychlejší v přítomnosti Fast-Flo laktosy. Disoluce ve všech případech splňovala požadavky USP.

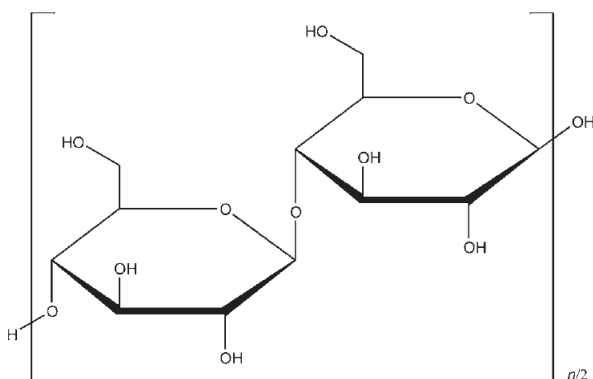
6.3 Celulosa mikrokrytalická

Cellulosum microcristallinum

Obchodní názvy: ¹ *Avicel PH, Celltets, Celex, cellulose gel, hellulosum microcristallinum, Celphere, Ceolus KG, crystalline cellulose, Cyclocel, E460, Emcocel, Ethispheres, Fibrocel, MCC Sanaq, Microcel, Pharmacel, Tabulose, Vivapur*

Empirický vzorec: $(C_6H_{10}O_5)_n$ kde $n \approx 220$

Strukturní vzorec:



Obr. č. 2: Strukturní vzorec mikrokrytalické celulosy ¹

Popis:

Jedná se o čištěnou, částečně depolymerizovanou celulosu připravenou působením minerálních kyselin na α -celulosu získanou jako buničina z vláknitého rostlinného materiálu. ²

MCC se vyskytuje jako bílý nebo téměř bílý krystalický prášek (jemný nebo zrnitý) bez chuti a zápachu, složený z pórovitých částic. Je komerčně dostupná v různých druzích, které se liší velikostí částic a obsahem vlhkosti a mají tak různé

vlastnosti a použití.^{1, 2}

Charakteristické vlastnosti:

- Obsah vlhkosti:¹ obvykle méně než 5% w/w, nicméně různé druhy mohou mít různý obsah vody
- Distribuce velikosti částic:¹ typická střední velikost částic je 20-200 µm, různé druhy mohou mít rozdílnou nominální střední velikost částic

Rozpustnost:

Rozpustnost podle Handbook of Pharmaceutical Excipients: MCC je těžce rozpustná v 5 % roztoku hydroxidu sodného, prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a většině organických rozpouštědel.¹

Rozpustnost udávaná lékopisem: MCC je prakticky nerozpustná ve vodě, v acetonu, v ethanolu bezvodém, v toluenu, ve zředěných kyselinách a v roztoku hydroxidu sodného (50 g/l).²

Stabilita a inkompatibility:

MCC je stabilní, i když hygroskopický materiál díky přítomnosti četných hydroxylových skupin na celulosových řetězcích.¹⁰ Tablety vyrobené z vysokých koncentrací MCC měknou při vystavení vysoké vlhkosti. Toto měknutí je často reverzibilní, pokud jsou tablety přesunuty z vlhkého prostředí zpět do suchého.⁴

MCC je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly.¹

Výroba:

MCC je obvykle vyráběna kontrolovanou hydrolýzou působením zředěných roztoků minerálních kyselin na α -celulosu. Po hydrolýze následuje čištění (filtrace) a neutralizovaná vodná kaše je sprejově sušena do formy suchých, porózních částic s širokou distribucí jejich velikosti.¹

Řetězce celulosy obsahují oblasti, které jsou relativně více krystalické nebo amorfní. Amorfní části ochotněji podléhají hydrolýze, takže částečná depolymerizace (za zvýšené teploty a tlaku) odstraní amorfní části celulosy a získají se více krystalické

fragmenty (MCC) sestávající ze svazků jehlicovitých mikrokystalů s nižším stupněm polymerizace. Lékopisná MCC je definována stupněm polymerizace pod 350 glukosových jednotek (ve srovnání s původní nativní celulosou se stupněm polymerizace v řádu 5000-9000 jednotek).⁴

Použití ve farmacii:

MCC je v dnešní době pravděpodobně nejdůležitější pomocnou látkou při výrobě tablet, s téměř optimálními vlastnostmi pojiva pro přímé lisování.⁴ MCC je častou součástí orálních tablet a kapslí, především jako plnivo/pojivo. Může být použita jak ve vlhké granulaci, tak v přímém lisování. MCC má také určité vlastnosti kluzné látky a rozvolňovadla, které jsou užitečné při tabletování (může snižovat tření během vysouvání tablety a usnadňuje rozpad tablety). Dále se používá jako adsorbent a suspendující činidlo.^{1,6}

Komerčně dostupné jsou různé druhy MCC lišící se metodou přípravy, velikostí částic, obsahem vlhkosti, tokem a dalšími fyzikálními vlastnostmi.¹ Jsou připravovány změnou a kontrolováním podmínek sprejového sušení a to za účelem ovlivnění stupně aglomerace a obsahu vlhkosti.¹⁰ Nejvíce používaným druhem MCC pro přímé lisování je Avicel PH102, částečný sprejově sušený aglomerát s přibližně dvojnásobnou velikostí částic než neaglomerovaná sprejově sušená MCC (Avicel PH101). Má lepší tok, navíc nedochází k žádnému výraznému poklesu plochy povrchu nebo lisovatelnosti. Velikost částic pod 50 µm (Avicel PH105) může být získána mletím sprejově sušené MCC. Avicel PH102 má nominální velikost částic 100µm a Avicel PH200 200µm, čehož je dosaženo zvýšením aglomerace.⁴

Mikrokystalická celulóza – pojivo pro přímé lisování:

MCC je obecně považována za plnivo s nejlepšími vazebnými vlastnostmi a je běžně používána jako suché pojivo. Vedle svých vlastností suchého pojiva má MCC ve srovnání s křehkými pomocnými látkami vlastnosti rozvolňovadla a nízké požadavky na přidání kluzných látek díky extrémně nízkému koeficientu tření. Tyto výhodné vlastnosti ovšem nemohou plně nahradit potřebu pravých rozvolňovadel a kluzných látek.¹⁰ Pokud je přidáno více než 20% léčivé látky nebo dalších pomocných látek,

přidání kluzných látek je nezbytné.⁴

MCC má velkou intrapartikulární pórovitost (přibližně 90-95% plochy povrchu je vnitřní). To umožňuje mohutnění a rozpad MCC tablet vlivem průniku vody do hydrofilní matrix tablety kapilárním vztlínáním a následným narušením vodíkových vazeb. Zvýšení lisovacího tlaku snižuje průnik vody do tablet a prodlužuje dobu rozpadu.¹⁰

Během komprese se MCC plasticky deformuje, čímž se maximalizuje plocha interpartikulárních vazeb. Blízkost vodíkových skupin na sousedních celulosových molekulách umožňuje tvorbu četných vodíkových vazeb, které jsou téměř výhradně odpovědné za pevnost a soudržnost výlisků, i při použití nízkých lisovacích sil.¹⁰ Pevný výlisek je tedy formován díky extrémně velkým čistým plochám povrchů, které přijdou do kontaktu během plastické deformace, a pevnosti vytvořených vodíkových vazeb.⁴

Vliv přidání kluzných látek na pevnost tablet z MCC:

Plasticita MCC je hlavním důvodem výjimečných vazebných vlastností. Nicméně ve srovnání s křehkými pomocnými látkami je MCC více citlivá na přidání kluzné látky. Částice pokryté kluznou látkou se pod tlakem deformují a nevytváří zlomy, které by představovaly nové čisté povrchy. Přítomnost vysokých koncentrací hydrofobních kluzných látek (např. stearan hořečnatý), použití dlouhých míchacích času a vysoké míchací rychlosti má za následek sníženou pevnost tablet. Přidání křehkých pomocných látek a/nebo koloidního oxidu křemičitého do směsi obsahující MCC může účinně zabránit obsazení povrchů MCC částicemi kluzné látky a minimalizuje tak jejich negativní vliv na pevnost tablet.¹⁰

6.4 Magnesium-stearát, Stearan hořečnatý

Magnesii stearas

Obchodní názvy: ^{1,6} *Cecavon MG 51, Kemilub EM-F, Synpro 90*

Strukturní vzorec: ¹ $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2\text{Mg}$

Popis:

Jedná se o bílý nebo téměř bílý velmi jemný lehký prášek, hrudkovitý nebo mletý. Má nízkou sypnou hustotu, slabý zápach a charakteristickou chuť po kyselině stearové. Prášek snadno přilne ke kůži, je nehmatatelný a na omak mastný. ^{1,2}

Je to směs hořečnatých solí různých mastných kyselin, skládající se převážně z kyseliny stearové (oktadekanové) $[(\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COO})_2\text{Mg}]$ a kyseliny palmitové (hexadekanové) $[(\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO})_2\text{Mg}]$ a malých množství ostatních mastných kyselin. Obsahuje 4,0 % až 5,0 % hořčíku, počítáno na vysušenou látku. Frakce mastných kyselin obsahuje nejméně 40,0 % kyseliny stearové a součet obsahů kyseliny stearové a kyseliny palmitové je nejméně 90,0 %. ²

Lékopisný magnesium-stearát tedy není čistá sloučenina, ale směs hořečnatých solí různých mastných kyselin (nasycených i nenasycených). Proto není překvapením, že takováto směs může vykazovat variabilitu v chemických, fyzikálních vlastnostech i vlastnostech kluzné látky. Různými studiemi byly prokázány významné rozdíly v chemické čistotě, velikosti částic a ploše povrchu MgS od různých výrobců, ale také u různých šarží od stejného výrobce. ^{1,4}

Charakteristické vlastnosti:

Sypnost ¹ špatně sypný, kohezivní prášek

Rozpustnost ^{1,2} prakticky nerozpustný v ethanolu, ethanolu bezvodém, etheru a vodě, těžce rozpustný v horkém benzenu a horkém ethanolu (95%)

Stabilita:

Existují různé krystalické formy MgS – trihydrát, dihydrát, anhydrát, byla pozorována také amorfni forma. Zatímco hydratované formy jsou v přítomnosti vlhkosti stabilní, bezvodá forma adsorbuje vodu do relativní vlhkosti vzduchu 50% a při vyšší vlhkosti vzduchu rehydratuje na trihydrát. Bezvodá forma může být připravena sušením hydrátů při 105 °C. Není jednoznačně stanoveno, která forma čistého MgS vykazuje nejlepší vlastnosti kluzné látky. Komerční MgS obvykle obsahuje směs krystalických forem. Je možnost konverze krystalických forem během zahřívání. ¹

Inkompatibility:

MgS je inkompatibilní se silnými kyselinami, zásadami, solemi železa a silnými oxidačními činidly. Neměl by být použitý v přípravcích obsahujících kyselinu acetylsalicylovou, některé vitaminy a většinu alkaloidních solí. ¹

Výroba:

MgS je připravován buď interakcí vodných roztoků $MgCl_2$ se stearem sodným, nebo interakcí oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého se stearovou kyselinou za zvýšené teploty. ¹

Použití ve farmacii:

MgS je nejčastěji používaná kluzná ve farmaceutickém průmyslu. Jeho oblíbenost spočívá v nízké ceně, chemické stabilitě a vysoké účinnosti a bodu tání. Je velmi účinný už v koncentraci 0,25-0,5%. Dále je běžně používán v kosmetice (bariérové krémy) a potravinářství. ^{1,4,11,12}

Kluzné látky jako MgS hrají podstatnou roli ve výrobě tablet, kdy zabraňují adhezi tabletoviny na trny a matrici výrobního zařízení během lisování. Kluzná látka přidaná do složení tablety redukuje tření se stěnou matrice během lisování a vysouvání tablety, navíc umožňuje lisování nižším tlakem, snižuje tvorbu tepla během tabletování a zajišťuje tak odpovídající kvalitu tablet. Při nepoužití kluzné látky by mohlo docházet k poškozování tablet a zanášení trnů. ^{11,12}

Během míchání tvoří částice MgS tenkou vrstvu na povrchu částic pomocných

látek a léčivých látek. Ovlivňují tak kohezivní síly mezi těmito částice. Projeví se to zlepšením tokových vlastností směsi po smíchání se stearanem hořečnatým.^{11,12}

Vliv stearanu hořečnatého na vlastnosti tablet:

Kromě výše zmíněných výhod jsou známy také negativní vlivy stearanu hořečnatého. MgS je hydrofobní látka, vytváří tedy na vnějším povrchu a ve vnitřních pórech tablety hydrofobní vrstvu, která zabraňuje přístupu vody. To má za následek prodloužení doby rozpadu a zpomalení disoluce léčivé látky v gastrointestinálním traktu. Proto se používá co nejmenší možná koncentrace MgS.^{1,4,11}

Jednou z největších nevýhod stearanu hořečnatého je tendence výrazně snižovat vazebné vlastnosti určitých materiálů a snižovat tak fyzikální pevnost tablety. V tabletovině se místo interakcí substrát-substrát objevují interakce kluzná látka-kluzná látka, které jsou zprostředkovány slabými vazbami mezi sousedními uhlovodíkovými řetězci MgS. Proto je pevnost celé struktury tablety snížena. Tloušťka MgS vrstvy závisí na době a intenzitě míchání. Při použití výkonnějších mísičů je pokles pevnosti tablety výraznější vlivem rychlejšího vytvoření filmu.^{4,11}

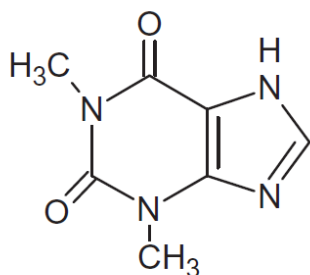
Prodloužená doba míchání směsi s kluznou látkou snižuje obzvláště pevnost tablet z plastických materiálů, jako jsou škroby nebo mikrokrytalická celulóza. Plastické materiály jsou více náchylné k tomuto negativnímu vlivu, protože nefragmentují během lisování, tudíž nevznikají nové povrchy bez MgS, které by byly k dispozici pro vznik vazeb. Vazebné vlastnosti křehkých materiálů jako dihydrát HFV vykazují malou změnu po přidání kluzné látky. Během lisování se fragmentací částic tvoří čisté povrchy, a proto se mohou tvořit interpartikulární vazby.^{4,11}

Záleží také na ploše povrchu použitého MgS. Při zkoumání různých šarží MgS s rozdílnou plochou povrchu se zjistilo, že pokud byla kluzná látka přidána spíše na základě stejné plochy povrchu než na základě stejné koncentrace, jejich vliv na pevnost tablet byl téměř identický.⁴

6.5 Theofylin

Theophyllum

Strukturní vzorec:



Obr. č. 3: Strukturní vzorec theofylinu ¹³

Definice:

Lékopis definuje theofylin jako 1,3-dimethyl-3,7-dihydro-2H-purin-2,6(1H)-dion, s obsahem 99,0 % až 101,0 % sloučeniny $C_7H_8N_4O_2$, počítáno na vysušenou látku. ²

Charakteristické vlastnosti:

Jedná se o bílý nebo téměř bílý krystalický prášek bez zápachu, hořké chuti. Je těžce rozpustný ve vodě, mírně rozpustný v ethanolu bezvodém, lépe rozpustný v horké vodě, rozpouští se v roztocích alkalických hydroxidů, v amoniaku a v minerálních kyselinách. ^{2,14}

Vyazuje inkompabilitu s taniny/tříslovinami. ¹⁴

Výroba:

Theofylin je získáván především chemickou syntézou (např. syntéza začínající s dimethylureou a ethyl-kyanoacetátem). Může být extrahován z čajových listů, ve kterých se přirozeně vyskytuje. ^{13,14}

Terapeutické použití:

Theofylin se používá v prevenci a léčbě symptomů astma bronchiale. Zlepšuje pulmonální funkce a redukuje frekvenci a vážnost symptomů, jako je sípání, kašel, krácení dechu, dušnost. Dále je theofylin indikován v léčbě reversibilní obstrukce dýchacích cest spojené s chronickou bronchitidou, emfyzémem nebo dalšími chronickými obstrukčními plicními nemocemi. V dýchacích cestách pacienta s reversibilní (astmatickou) obstrukcí působí dvěma hlavními účinky: relaxace hladkého svalstva (bronchodilatace) a potlačení odpovědi dýchacích cest na podněty.¹⁴

Biologický poločas je kolem 8 hodin (rozsah 3-12,8 hodin). Theofylin je léčivo s nízkým terapeutickým indexem, předávkování se projevuje bolestí hlavy, nauzeou, zvracením, podrážděností, palpitací a křečemi.¹⁴

Skupina xanthinů:

Theofylin (1,3-dimethylxanthin) je spolu se theobrominem (3,7-dimethylxanthin) a kofeinem (1,3,7-trimethylxanthin) řazen do skupiny methylxanthinů. Obsahuje ve své struktuře purin substituovaný methylovou funkční skupinou v poloze 1,3-N-atomu.¹³

Xanthinové deriváty (kofein, theofylin, theobromin) patří do skupiny alkaloidů, přírodních bází obsahujících dusíkové atomy ve své molekule a mající silné fyziologické účinky na lidský a zvířecí organismus. Theofylin má dlouhou historii v léčbě astmatu. Přestože dnes ztrácí vedení za modernějšími léčivými látkami jako kortikosteroidy a β -sympatomimetika, stále je běžně používán v medicíně.¹³

Formy theofylinu:

Theofylin má velkou schopnost hydratace a existuje ve formě anhydrátu nebo monohydrátu. Bezvodý theofylin se objevuje ve dvou stabilních krystalických formách nazvaných forma I a II. Vzniká sušením (dehydratací) pevného monohydrátu theofylinu, přičemž tento proces zahrnuje dvě fáze: zrušení vodíkových vazeb a následné odpaření uvolněné vody. Dehydratace je závislá na ploše povrchu a použité teplotě. Forma II bezvodého theofylinu má lepší vlastnosti z hlediska stability a rozpustnosti. Lépe se rozpouští a při pokojové teplotě nepřechází zpět na hydrát. Z tohoto důvodu je nejčastěji používaná forma v přípravě pevných lékových forem obsahujících theofylin.¹³

Také byla popsána metastabilní forma bezvodého theofylinu. Jedná se o intermediát vznikající při dehydrataci monohydrátu.¹⁵ Množství metastabilní fáze klesá s rostoucí teplotou a dobou sušení.¹³ Předpokládá se, že metastabilní forma je desolvatovaný solvát a je nestabilní při okolních podmínkách. Teplota, tlak vodní páry a pomocné látky ve složení přípravku mohou ovlivnit kinetiku přechodu z metastabilního na stabilní bezvodý theofylin. Protože má metastabilní forma vyšší volnou energii, je více reaktivní. Během skladování se očekává přeměna na stabilní formu. Každá změna vlivem vzájemné přeměny polymorfů, desolvatace solvátu, tvorba hydrátů nebo změna ve stupni krystalinity může ovlivnit biodostupnost léčivé látky.¹⁵

6.6 Tablety

Pevné perorální lékové formy jsou nejčastěji používané lékové formy. Tablety spolu s tobolkami tvoří přes polovinu všech nově schválených léků. Tablety stále tvoří více než 80% všech lékových forem podaných člověku. Jejich popularita je dána pohodlným dávkováním a perorální cestou podání, která je snad nejméně invazivní metodou dodání léčiva do organismu; cesta pacienty natolik pochopitelná a akceptovatelná, že jsou schopni lék aplikovat sami. Pro výrobce představují pevné perorální lékové formy také řadu výhod: snadnost výroby, využití levné technologie, vysoká stabilita ve srovnání s tekutými a polotuhými formami, jejich vzhled může být upraven k vytvoření identifikační značky. Tablety jsou velice univerzální, existuje mnoho rozdílných typů tablet, které mohou být navrženy tak, aby naplnily specifické terapeutické požadavky.^{3,16}

Dle lékopisu jsou tablety (Tabulettae, Compressi) pevné přípravky s obsahem jedné dávky jedné nebo více léčivých látek v jedné tabletě. Obvykle se připravují slisováním stejných objemů částic nebo shluků částic vyrobených granulačními metodami; je možné použít i jiný vhodný výrobní postup, jako je vytlačování (extruze), formování nebo lyofilizace. Tablety jsou tvořeny jednou nebo více léčivými látkami s pomocnými látkami nebo bez nich. Pomocnými látkami se myslí plniva, pojiva, zvlhčovačla, rozvolňovačla, látky ovlivňující tokové vlastnosti, kluzné látky, látky modifikující chování přípravku v trávicím traktu, barviva schválená oprávněnou autoritou a chuťové a aromatické přísady. Tablety jsou obvykle válcovitého tvaru, ploché nebo čokkovité, hrany mohou být zkosené. Mohou mít rýhy k usnadnění jejich rozdělení a mohou být označeny nápisem nebo značkami.²

6.6.1 Lékopisné rozdělení tablet pro perorální podání: ²

- neobalené tablety (Tabulettae non obductae)
- obalené tablety (Tabulettae obductae, Synonyma: Obalované tablety, Dražé, Potahované tablety)

- šumivé tablety (Tabulettae effervescentes)
- tablety pro přípravu roztoku (Tabulettae pro solutione, Synonymum: Rozpustné tablety)
- dispergovatelné tablety (Tabulettae pro dispersione, Synonymum: Tablety pro přípravu disperze)
- perorální tablety dispergovatelné v ústech (Tabulettae perorales pro dispersione)
- enterosolventní tablety (Tabulettae enterosolventes, Synonymum: Acidorezistentní tablety)
- tablety s řízeným uvolňováním (Tabulettae cum liberatione modificata)
- tablety pro použití v ústech (Tabulettae orales, Synonymum: Tablety působící v dutině ústní)
- perorální lyofilizáty (Lyophilisata peroralia)

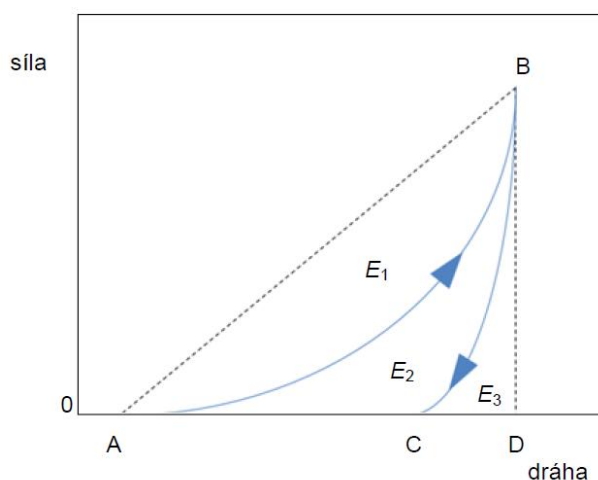
6.6.2 Hodnocení tablet:

Aby byly tablety použitelné, musí vykazovat obsahovou a hmotnostní stejnoměrnost, být dostatečně odolné proti mechanickému namáhání, kterému jsou vystaveny během distribuce, rozpadnout se během předepsané doby a uvolnit léčivou látku během předepsané doby. K ověření těchto vlastností slouží následující lékopisné zkoušky: Stejnoměrnost dávkových jednotek (2.9.40), Hmotnostní stejnoměrnost (2.9.5), Obsahová stejnoměrnost (2.9.6), Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek (2.9.1), Zkouška disoluce pevných lékových forem (2.9.3), Oděr neobalených tablet (2.9.7), Pevnost tablet (2.9.8).²

6.7 Metoda síla-dráha

Metoda síla-dráha slouží k hodnocení energie lisování a také k popisu mechanických vlastností použitého materiálu a jeho lisovatelnosti. Grafické zobrazení popisuje závislost lisovací síly (působením horního trnu tabletovacího zařízení) na dráze horního trnu během lisování.¹⁷ Při vstupu horního trnu do matrice tlak postupně roste, až dosáhne maximální hodnoty, při které dojde k vytvoření tablety. Poté tlak rychle klesá do výchozí hodnoty (schéma záznamu síla-dráha na obr. č. 4). Teoretický průběh závislosti je daný křivkou spojující body ABD, na rozdíl od skutečného experimentálně zjištěného průběhu popsaného křivkou ABC. Tento rozdíl je způsoben skutečností, že část vynaložené práce se vrátí hornímu trnu vlivem expanze výlisku a projeví se i tření na stěnách matrice.¹⁸

Počátek souřadnicové soustavy představuje bod, kdy horní trn poprvé dosáhne tabletoviny v matrici. Práce lisování (tzn. celková práce vykonaná při tvorbě tablety během fáze komprese) je dána celkovou plochou ABD (E_{\max}).¹⁷ Integrací křivek síla-dráha můžeme měřit nejen celkovou energii zahrnutou v lisovacím procesu, ale i elastickou a plastickou energii.¹⁶



Obr. č. 4: Závislost síly horního trnu na dráze horního trnu během komprese a dekomprese.¹⁹

Význam parametrů:¹⁹

- E_1 - energie předlisování (spotřebovaná na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice) [J]
- E_2 - plastická energie (akumulovaná v tabletě po skončení lisování) [J]
- E_3 - elastická energie (uvolněná z tablety po skončení lisování) [J]
- E_{\max} - celková energie spotřebovaná během celého lisovacího cyklu [J]
 - je dána součtem E_1 , E_2 a E_3

Energie je během lisování spotřebována na přeuspořádání částic, tření mezi částicemi, tření s matricí, plastickou deformaci a elastickou deformaci. Tato metoda předpokládá, že vypočítaná E_2 představuje energii použitou k plastické deformaci, křehkým zlomům a formování vazeb, tudíž výpočet E_2 může být použit k charakterizaci mechanických vlastností materiálu (rozsah elastické obnovy, viskoelastická deformace, plastická deformace, tvorba vazeb). Například energie potřebná k deformaci ideálně elastického materiálu by byla úplně obnovena během fáze dekomprese a vznikl by výlisek s nulovou E_2 . Na druhou stranu při plastické deformaci se energie zachytí a vznikne výlisek o značné E_2 .¹⁷

V. Busignies et al.²⁰ studovali pomocí metody síla-dráha chování různých forem laktosy během lisování. Použitými látkami byly α -laktosa monohydrát, bezvodá β -laktosa, bezvodá α -laktosa a částečně amorfnní laktosa. Křivka síla dráha (lisovací cyklus) popisuje tři kroky – přeuspořádání prášku v matrici a redukce objemu, fragmentace a/nebo plastická deformace částic a elastická obnova po ukončení lisování. První krok byl nejméně výrazný u α -laktosy monohydrátu na rozdíl od bezvodé α -laktosy, kde byla redukce objemu daleko výraznější.

Získané hodnoty E_1 (spotřebované na přeuspořádání a fragmentaci a/nebo plastickou deformaci) a E_2 (energie uvolněná při elastické obnově) byly vztaženy na jednotku hmotnosti prášku (J/g) a dány do poměru E_2/E_1 . Tento poměr může být použit k charakterizaci chování materiálu během komprese, vyjadřuje podíl celkové energie lisování uvolněné při elastické obnově, při stejné hodnotě E_1 znamená větší poměr větší ztrátu energie na elastickou obnovu. Hodnoty E_2/E_1 klesaly v pořadí α -laktosa

monohydrát ($E_2/E_1 = 0,148$), bezvodá β -laktosa ($0,128$), bezvodá α -laktosa ($0,080$) a amorfni laktosa ($0,071$). Relativně vyšší elastická obnova souvisí s vyššími hodnotami ejekční síly a větší tendencí k víčkování při použití vysokých lisovacích tlaků u α -laktosy monohydrátu a bezvodé β -laktosy.²⁰

Antikainen a Yliruusi²¹ zkoumali chování α -laktosy monohydrátu, MCC (Avicel PH-101, Avicel PH-200), kukuřičného škrobu a HFV dihydrátu z hlediska plasticity a elasticity při různých lisovacích tlacích. Za použití profilů síla-dráha vypočítali faktory plasticity a elasticity pro jednotlivé látky. Během lisování se částice deformují plastickým tokem a křehkým lomem, přičemž plastický tok je závislý na čase, zatímco fragmentace závisí pouze na lisovacím tlaku. Podíl plasticity, fragmentace a elasticity je závislý na použitém lisovacím tlaku. Hodnoty faktoru plasticity exponenciálně klesaly pro všechny materiály při zvyšování lisovacího tlaku.

Hodnoty faktoru elasticity u MCC a škrobu nejprve exponenciálně klesaly se zvyšujícím se tlakem, dokud nedosáhly minima, poté lineárně rostly se zvyšujícím se tlakem. U HFV dihydrátu a laktosy byl pozorován pouze vzestup hodnot faktoru elasticity se zvyšujícím se lisovacím tlakem.²¹

Z výsledků bylo vidět, že HFV dihydrát byl nejméně plastický materiál při nízkých lisovacích tlacích a proto se deformoval především fragmentací. Ostatní materiály vykazovaly vysoké hodnoty faktoru plasticity při nízkých tlacích, ale laktosa rychle přecházela na křehký lom při zvyšování tlaku. MCC PH-101 zůstala plastická i při vysokých tlacích.²¹

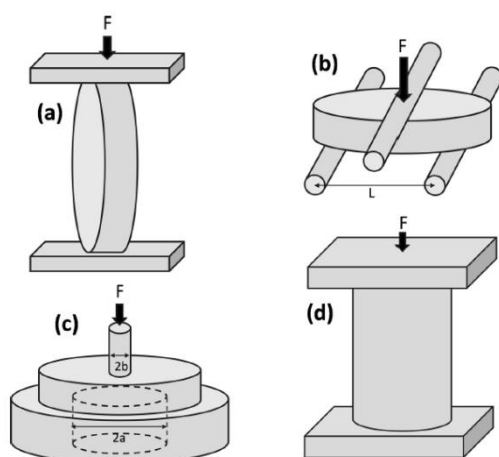
Hodnoty elasticity MCC a škrobu, které nejprve klesaly a při určitém lisovacím tlaku začaly růst, byly pravděpodobně způsobeny vzduchem zachyceným v tabletě. Pro tyto materiály existuje významné riziko víčkování při použití vysokorychlostního rotačního tabletovacího zařízení. Kukuřičný škrob byl více elastický než ostatní použité materiály. Hodnoty faktoru elasticity byly nejmenší pro tablety z MCC, vyžadovaly nejvyšší lisovací tlak k vytvoření koherentních tablet. Elasticita laktosy rostla nejrychleji s rostoucím lisovacím tlakem.²¹

6.8 Pevnost tablet

Mechanická pevnost je ve farmaceutickém průmyslu rozhodujícím atributem kvality tablet. Tato vlastnost je nezbytná pro zajištění integrity tablety po celou dobu její existence.²² Tablety musí být dostatečně mechanicky pevné, aby odolaly činnostem po lisování, jako je manipulace, obalování, balení, skladování, transport a konečné užití pacientem, ale také musí být dostatečně „měkké“, aby se rozpadly v lidském těle a uvolnily svůj obsah. Neměly by se lámat nebo vykazovat známky oděru. Pevnost tablet je tedy důležitým rysem kvality, který je během výroby neustále testován. Standardní průmyslovou metodou testování pevnosti tablet je test, při kterém je tableta stlačována mezi pevnými deskami v celém svém průměru (tzv. diametrální kompresní test).^{23,24,25}

Pevnost tablet je v lékopise definována jako odolnost tablet proti rozdrčení za definovaných podmínek. Přístroj na provedení zkoušky Pevnost tablet (2.9.8) se skládá ze dvou proti sobě postavených čelistí, z nichž jedna se pohybuje směrem ke druhé. Zkouška se provede s 10 tabletami, které se do přístroje umístí vždy stejným způsobem s ohledem na tvar, dělicí rýhu a značení. Měří se síla potřebná k rozdrčení tablety, přičemž výsledek zkoušky se vyjadřuje v průměrné, minimální a maximální hodnotě naměřené síly (v jednotkách newton).²

Ke studiu pevnosti farmaceutických tablet je možné použít různé testy – diametrální komprese, třibodový ohyb, dvouosý ohyb, jednoosý kompresní test atd.²² Liší se uspořádáním testu (např. diametrální komprese, ohýbání) a/nebo stresovým stavem (např. v tahu).²⁵ Pro každý test je rozdílný stresový stav při selhání tablety a tedy i získané výsledky jsou rozdílné.²² Nejčastější metodou pro měření pevnosti je diametrální kompresní test, kdy se na tabletu prostřednictvím pevných desek působí silou přes její průměr. Za těchto podmínek se vyvine tahový stresový stav, který způsobí selhání tablety.²⁶



Obr. č. 5: Schematické znázornění: A) diametrální komprese, B) tříbodový ohyb, C) dvouosý ohyb, D) jednoosý kompresní test.²²

Získaná drtící síla může být dána do vztahu s radiální pevností materiálu (σ_t) za použití analytického vyjádření vyvinutého Hertzem:²⁴

$$\sigma_t = \frac{2F}{\pi Dt} \quad (1)$$

Význam parametrů: ^{22,24,25}

- σ_t radiální pevnost tablety [MPa]
- F drtící síla (síla zaznamenaná při prasknutí tablety) [N]
- D průměr tablety [mm]
- t tloušťka tablety [mm]

Tato rovnice udává radiální pevnost materiálu v závislosti na použité síle a rozměrech kruhové tablety s plochým čelem. Je široce používána při navrhování složení farmaceutických přípravků, vývoji výrobních procesů a kontrole kvality.²⁷ Formálně je rovnice platná, pokud je tenký disk z lineárně elastického materiálu podroben liniovému zatížení podél svého průměru.²⁴

Obecně by radiální pevnost vyšší než 1,7 MPa měla zajistit, že je tableta

dostatečně mechanicky pevná, aby odolala komerční výrobě a následné distribuci. Radiální pevnost menší než 1 MPa může stačit pro malé šarže, kde tablety nejsou vystaveny vysokému mechanickému namáháním.²³ Jiné zdroje uvádějí jako prakticky vhodnou hodnotu pro pevnost tablet 1,5-2,5 MPa.²⁵

Tato rovnice může být aplikována na ploché válcovité tablety při použití dobře definovaných a vhodných testovacích podmínek (včetně rychlosti testu, tvrdosti a čistoty povrchů testovacích desek, citlivosti siloměru a správného umístění vzorků), při kterých je zajištěno prasknutí tablety v důsledku tahového napětí, tzn. tableta se musí rozpadnout na dvě stejné poloviny podél svého zatěžovaného průměru.²⁵

Tato rovnice může být aplikována i na tabletu se zkosenými hranami, kdy se použije celková tloušťka jako parametr t , nebo na tabletu s půlicí rýhou, jejíž orientace by měla být rovnoběžná se směrem zatížení, aby se zvýšila pravděpodobnost prasknutí podél této rýhy.²⁵

Tablety identickým rozměrů a složení budou mít rozdílné hodnoty radiální pevnosti vlivem nehomogenit v distribuci trhlin a pórů. Proto k zachycení proměnlivosti v pevnosti tablet by měl být rozlomen větší počet tablet.²⁵

Častými prvky na tabletách jsou vyrytá loga, písmena nebo číslice, které mohou mít vliv na radiální pevnost tablet. Vyrytí má za následek povrchové defekty, srovnatelné se strojovými vadami, a jejich poloha, orientace, hloubka a obecně velikost může ovlivnit proces šíření trhliny během tahového testování. Proto je důležité zajistit, aby každá takováto tableta byla umístěna do silového přístroje stejným způsobem, a přednostně by měla být její orientace tak, aby rytiny nebyly umístěny podél zatěžovaného průměru, a tak se zabránilo předčasnému šíření trhliny a předčasnému prasknutí tablety.²⁵

Nejčastější metodou pro měření radiální pevnosti (pevnosti v tahu) je diametrální kompresní test. V tomto testu je na tabletu v celém jejím průměru aplikována síla, která se postupně zvyšuje, dokud tableta nepraskne. Tento vrchol zatížení je zaznamenán jako drtící síla.¹⁷ Během testu diametrální komprese se vyvinou v rámci zatěžovaného průměru tablety tři napětí, tj. tahové, tlakové a smykové napětí. Maximální tahové

napětí (σ_t) je konstantní v celém zatěžovaném průměru, zatímco tlakové a smykové napětí je minimální v jeho středu a nekonečně velké bezprostředně pod body zatížení. Teoreticky by to znamenalo, že tlakové a smykové napětí by zabránilo selhání tablety v tahu. Nicméně v praxi se ideální liniové zatížení neobjevuje a zatížení přímo pod deskami zařízení bude rozloženo na malé kontaktní ploše v důsledku chvilkového zploštění tablety, která je za normálních okolností měkčí než materiál použitý ke konstrukci desek. Toto má za následek převahu tahového napětí a tudíž i tahové selhání tablet.²⁵

Ukázalo se tedy, že pokud je kruhovitá tableta zatěžována podél svého průměru, pak se jejím středem opravdu vyvine tažná síla, a pokud tableta praskne podle této linie, opravdu se měří její radiální pevnost. K získání reprodukovatelných výsledků tableta musí podlehnout právě tímto způsobem. Pokud by tableta nepraskla primárně podle zatěžovaného průměru, pak by byly pravděpodobně ostatní mechanismy zlomu odpovědné za selhání tablety a získané výsledky by se daly porovnávat jen velice problematicky.¹⁷

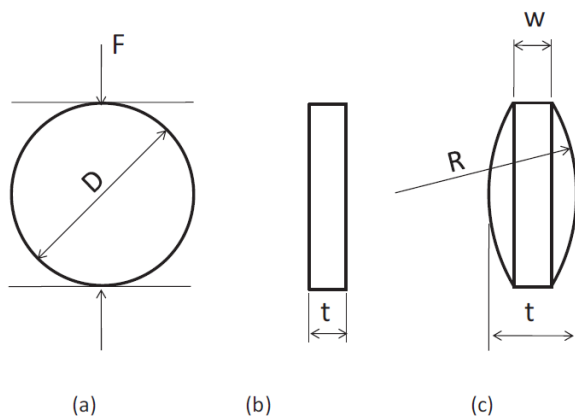
U zakřivených tablet pro popsání vztahu mezi drtící silou v diametrální kompresi a radiální pevností materiálu nemůže být rovnice 1 použita. Proto Pitt a Newton vyvinuli empirický vztah k odhadnutí radiální pevnosti materiálu z drtící síly vypouklých sádrových disků zatížených podél jejich průměru.^{24,27}

$$\sigma_t = \frac{10F}{\pi D^2 (2.84(t/D) - 0.126(t/W) + 3.15(W/D) + 0.001)} \quad (2)$$

Význam parametrů: ^{22,24,25,27}

σ_t	radiální pevnost tablety [MPa]
F	drtící síla (síla zaznamenaná při prasknutí tablety) [N]
W	výška válcovité části tablety (= tloušťka pásu) [mm]
t	celková tloušťka tablety [mm]
D	průměr tablety [mm]

Rovnice 2 udává radiální pevnost materiálu jako funkci normalizovaných výrazů (t/D , W/D a t/W), které popisují tvar. Numerické hodnoty koeficientů byly stanoveny z experimentů prováděných na discích s rozdílným zakřivením a tloušťkou.²⁷



Obr. č. 6: Schéma diametrálního kompresního testu tenkých plochých disků: (a) kruhové tablety, (b) boční pohled kruhové tablety s plochým čelem, (c) boční pohled tablety se zakřiveným čelem.²⁷

6.8.1 Vliv procesních parametrů tabletovacího lisu, vlastností prášku a struktury tablety na pevnost tablet:

Výsledné vlastnosti tablet závisí kromě volby látek použitých při přípravě práškové směsi, míchání a aglomeračních procesů také na výběru procesních parametrů tabletovacího lisu. Lisování představuje jeden z nejdůležitějších procesů, při kterém se rozhoduje o tvaru, pevnosti a dalších vlastnostech tablet. Sinka et al. zkoumali vliv procesních parametrů lisu a vlastností materiálu na vlastnosti farmaceutických tablet, přičemž se zaměřili především na plnění matrice a vlastní lisování při použití vysokorychlostních rotačních lisů. Na plnění matrice měly vliv tyto faktory: rychlost plnicího rámce, tokové vlastnosti prášku, podmínky prostředí, aktuální stav prášku (provzdušněný, setřesený) apod. Během vlastního lisování se uplatnily tlak předlisování, lisovací tlak, rychlost lisování, kontakt hlavy trnu s lisovacím válcem apod.²⁶

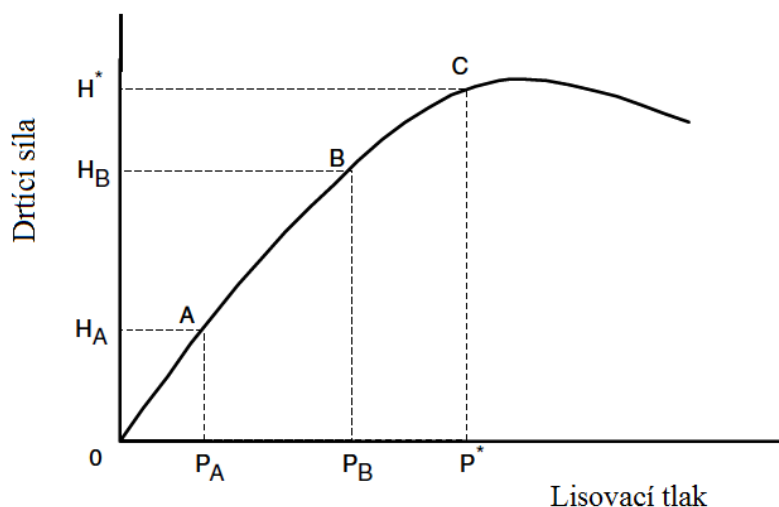
Sinka et al. také zkoumali vliv struktury tablety na její pevnost. Spolupůsobením parametrů během plnění matrice a lisování, tření se stěnou matrice a chování materiálu během lisování se tablety dají obecně považovat za nehomogenní struktury. Zkoumané tablety se lišily z hlediska vnitřního rozložení hustoty. Obsahovaly oblasti s vyšší hustotou, které vykazovaly vyšší pevnost, k jejich rozpadu při kontaktu s kapalinami však byla potřeba delší doba. Oblasti s nízkou hustotou naznačovaly nízkou lokální pevnost tablet, která může vést k problémům při manipulaci s tabletami, neboť tyto oblasti jsou více náchylné k oděru.²⁶

6.8.2 Vliv použitého lisovacího tlaku na pevnost tablet:

Pro zajištění dostatečné pevnosti tablet je důležitá adekvátní vazebnost mezi částicemi. Částice tabletoviny uvnitř matrice mají nepravidelný tvar a velikost a jejich skutečný kontakt je velmi malý na to, aby mohly nastat pevné molekulové interakce. Během lisování se částice deformují nebo lámou, čímž se zvýší plocha skutečného kontaktu, a tím vznikají mezi částicemi silnější přitažlivé síly. Velikost skutečného kontaktu ploch mezi částicemi po elastické obnově je závislá na velikosti maximálního aplikovaného tlaku a množství plastické deformace a křehkého lomu, které nastávají během komprese.¹⁷

Převládajícím procesním parametrem, který určuje pevnost tablety, je tedy lisovací tlak. Pevnost materiálu roste se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Vznikající tendence radiální pevnosti s lisovacím tlakem je pozorován pro většinu farmaceutických materiálů.²⁶ Platí obecné pravidlo, že tablety připravené za vyšších tlaků mají menší pórovitost, vyšší hustotu, vyšší drtící sílu a prodloužený čas rozpadu než tablety připravené za nižších tlaků.¹⁷

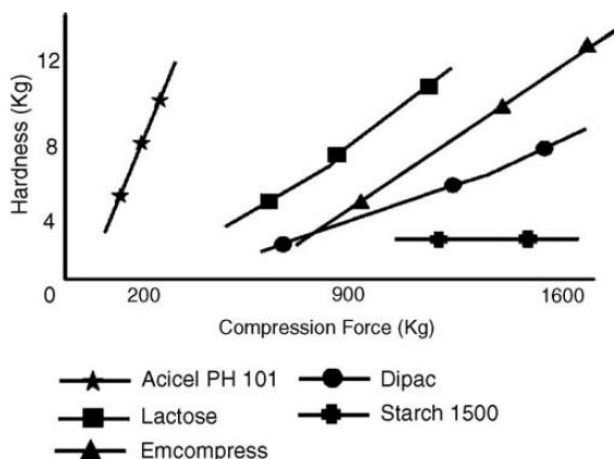
Idealizovaná závislost drtící síly na maximálním použitém lisovacím tlaku při výrobě tablety je na obr. 3. P^* je maximální prakticky použitelný lisovací tlak, v tomto bodě je dosaženo maximální drtící síly.¹⁷ Vysoké tlaky však nejsou vždy žádoucí. Po dosažení určité prahové hodnoty vznikají ve většině materiálů defekty jako trhliny a laminace, které snižují pevnost. Také pórovitost je snížena při vysokých tlacích, což může ztěžovat pronikání kapaliny a pozměňovat biodostupnost léčivé látky z tablety.²⁶



Obr. č. 7: Idealizovaná závislost drtící síly na použitém lisovacím tlaku.¹⁷

Jak je ukázáno na obr. 7, při nastavování požadavků na tablety je nejlepší vybrat lisovací tlaky v rozmezí A až B. Pokud by se pracovalo v rozmezí B až C, mohlo by nastat riziko víčkování a laminace, tj. v této oblasti by tablety nemusely být tak pevné jako v oblasti od A do B a mohlo by nastat větší riziko selhání produktu.¹⁷

Vliv lisovací síly na radiální pevnost závisí na vlastnostech pomocných látek. Mezi pět nejčastěji používaných plniv ve vývoji složení patří: MCC, laktosa monohydrát, HFV dihydrát, pregelatinizovaný škrob a sacharosa. MCC vykazuje prudké zvýšení radiální pevnosti se vzrůstající lisovací silou (obr. 8), zatímco pregelatinizovaný škrob vykazuje minimum citlivosti a jeho radiální pevnost je nezávislá na lisovací síle.¹⁷



Obr. č. 8: Závislost radiální pevnosti na lisovacím tlaku u vybraných plniv pro přímé lisování (0,75% MgS).¹⁷

6.8.3 Vliv doby míchání s kluznou látkou a použitého mísiče na pevnost tablet:

Otsuka et al.²⁸ se zabývali vlivem doby míchání s MgS na vlastnosti tablet za použití dvou typů mísičů – twin-shell a vysokorychlostní mísič. Na přípravu tablet použili tři druhy pomocných látek pro přímé lisování – sprejově sušená laktosa (SDL), mikrokrytalická celulóza (MCC) a bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý (bezvodý HFV). Jednotlivé látky byly míchány s MgS po dobu 5 a 20 minut s použitím obou mísičů. Vysokorychlostní mísič byl účinnější než twin-shell mísič.

Radiální pevnost tablet u všech pomocných látek mírně vzrostla po míchání v twin-shell mísiči po dobu 5 minut, kdy přidaná kluzná látka redukovala tření během lisování a energie lisování byla dostupná pro vznik vazeb v prášku. Pevnost tablet z SDL a MCC poklesla s použitím twin-shell mísiče po dobu 20 minut. Na druhou stranu pevnost tablet z SDL a HFV bezvodého nijak výrazně neklesala ve vysokorychlostním mísiči za 5 ani 20 minut, ale pevnost MCC klesla významně s dobou míchání ve vysokorychlostním mísiči. Tyto výsledky ukazují, že pořadí vlivu míchání s kluznou látkou na pomocné látky bylo MCC > SDL > HFV bezvodý. Obecně lze říci, že pevnost

tablet klesala více za použití výkonnějšího vysokorychlostního mísiče po delší dobu. Vlastnosti tablet z HFV bezvodého nekolísaly během míchání s MgS za žádných podmínek ve srovnání s ostatními pomocnými látkami.²⁸

6.8.4 Vliv lisovací rychlosti na pevnost tablet:

Larhrib a Wells²⁹ zkoumali vliv lisovací rychlosti na radiální pevnost tablet. Ve své práci použili několik směsí polyethylenglykolu a hydrogenfosforečnanu vápenatého v různých poměrech. Vliv lisovací rychlosti (10, 100, 300 a 500 mm.s⁻¹) byl zkoumán na 500 mg vzorcích směsí, zatímco maximální lisovací tlak byl udržován konstantní 82 MPa. Z výsledků bylo patrné, že samotný HFV nevykazoval žádné významné změny pevnosti v závislosti na rychlosti lisování, neboť se jedná o křehký materiál. PEG a jeho směsi s HFV obecně vykazovaly pokles pevnosti s rostoucí lisovací rychlostí. Pevnost tablet z PEG byla při všech rychlostech lisování větší než u HFV. Začleněním PEG do směsí se zvýšila plasticita směsí.

7 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

7.1 Použité suroviny

Mikrokrystalická celulóza Comprecel 102

Šarže: C1307086

Výrobce: Mingtai Chemical CO., LTD., Taiwan

Laktosa SpheroLac 100

Šarže: 5995

Výrobce: Meggle, Wasserburg, Německo

Hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A150

Šarže: MV 4000

Výrobce: Chemische Fabrik Budenheim KG, Německo

Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160

Šarže: MV 5030

Výrobce: Chemische Fabrik Budenheim KG, Německo

Stearan hořčnatý

Šarže: C334749

Výrobce: JRS Pharma GmbH & Co. Kg., Německo

Theofylin

Šarže: TAM/10071

Výrobce: Dr. Kulich Pharma s.r.o., HK, Česká Republika

7.2 Složení použitých směsí

Tabulka č. 1: Složení jednotlivých směsí

Směs A	A1	A2	A3	A4	A5
DI-CAFOS D160	-	20,02	40,01	60,04	80,01
Comprecel 102	80,01	60,03	40,05	20,02	-
Theofylin	19,51	19,53	19,51	19,49	19,54
Stearan hořečnatý	0,5022	0,506	0,5058	0,5004	0,501
Směs B	B1	B2	B3	B4	B5
DI-CAFOS D160	-	20,01	40,01	60,01	80,03
Lactosa Spherolac 100	80,01	59,96	39,98	20,04	-
Theofylin	19,48	19,52	19,51	19,48	19,51
Stearan hořečnatý	0,5011	0,5002	0,5011	0,502	0,501
Směs C	C1	C2	C3	C4	C5
DI-CAFOS A150	-	20,01	39,98	60	79,97
Comprecel 102	80,04	60,01	40,01	20,01	-
Theofylin	19,51	19,48	19,5	19,51	19,53
Stearan hořečnatý	0,5012	0,5013	0,5002	0,5021	0,5011
Směs D	D1	D2	D3	D4	D5
DI-CAFOS A150	-	20,03	40,03	60,01	80,07
Lactosa Spherolac 100	79,98	60,05	40,07	20,04	-
Theofylin	19,52	19,51	19,5	19,51	19,5
Stearan hořečnatý	0,5014	0,5012	0,501	0,5011	0,5007
Směs E	E1	E2	E3	E4	E5
Lactosa Spherolac 100	-	20,03	40,02	60,01	80,04
Comprecel 102	80,04	60,02	40,06	20,05	-
Theofylin	19,53	19,5	19,52	19,51	19,52
Stearan hořečnatý	0,5003	0,501	0,5007	0,5011	0,5016

7.3 Použité přístroje

- Digitální váhy KERN 440 – 33N (GOTTL KERN&SOHN GmbH, SRN)
- Mísící krychle KB 15S (Erweka, SRN)
- Analytické váhy A&D HR 120 EC OCE (A&D Company Limited, Japan)
- Lisovací přípravek Adamus HT (Machine Factory Group, Szczecin, Polsko)
- Zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu Zwick GmbH (Ulm, SRN)
- Přístroj na měření rozměrů tablet Mitutoyo 543-683B Absolute Digimatic Indicator (Mitutoyo, Kawasaki, Japan)

7.4 Postup práce

7.4.1 Příprava směsí

Jednotlivé směsi jsem připravila podle tabulky č. 1. Avicel PH102, DI-CAFOS, laktosu a theofylin jsem navažovala na laboratorní váze Kern 440 – 33N s přesností na dvě desetinná místa, stearan hořečnatý na analytické váze A&D HR 120 s přesností na čtyři desetinná místa. K mísení směsí jsem použila víceúčelové zařízení ERWEKA AR 4 s nástavcem mísící krychle a to při rychlosti 105 otáček za minutu. Nejprve jsem dohromady smísila plniva, poté jsem přidala účinnou látku a nakonec kluznou látku. Po přidání každé složky následovalo mísení po dobu 5 minut.

7.4.2 Příprava tablet pro hodnocení záznamu síla – dráha

Lisování probíhalo v lisovacím přípravku Adamus HT v přístroji pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50. Na přístroji byly nastaveny tyto parametry:

předzatížení	2 N
rychlost předzatížení	0,5 mm/s
zatížení – zkušební cyklus	standardní síla 10 kN
rychlost cyklů	dráha příčnicku 0,5 mm/s

500 mg tabletoviny s přesností $\pm 0,500$ mg jsem nasypala do matrice o průměru 13 mm a vložila do lisovacího zařízení. Po spuštění přístroje se horní čelist přibližovala k dolní, dokud nebylo dosaženo nastavené hodnoty lisovacího tlaku. Poté se horní čelist začala vzdalovat. Takto jsem vylisovala 10 tablet z každého vzorku tabletoviny. U každé vylisované tablety jsem následně změřila její hmotnost, průměr a výšku.

7.4.3 Stanovení pevnosti tablet

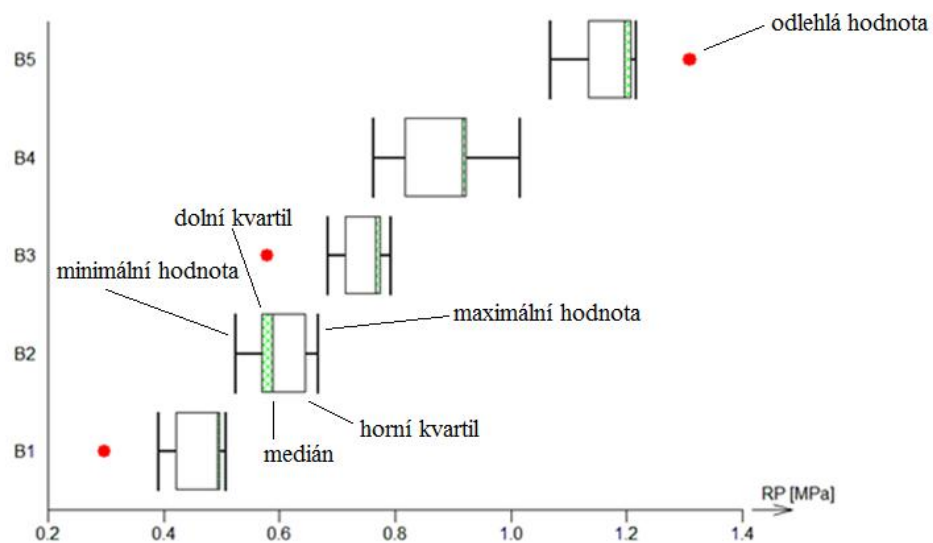
Pevnost tablet byla hodnocena na zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50. Každou tabletu jsem vložila radiálně mezi horní a dolní čelist přístroje. Síla, při které došlo k rozlomení tablety, počítač zaznamenal jako drtící sílu. Po rozlomení tablety jsem očistila čelisti zařízení a vložila další tabletu.

Ze získaných hodnot drtící síly a rozměrů tablet bylo možné pomocí rovnice 1 vypočítat radiální pevnost každé tablety.

7.4.4 Statistické zpracování výsledků

- program testXpert V. 9.01 – zaznamenávání údajů z lisu, získání parametrů síla-dráha
- program Origin Pro 7.5 – zpracování výsledků do krabicových grafů
- Excel

Naměřené hodnoty byly zpracovány do přehledných krabicových grafů, které zobrazují rozdělení naměřených hodnot. Z krabicových grafů lze vyčíst maximální a minimální naměřené hodnoty (kromě odlehlých hodnot), medián, horní a dolní kvartil. Odlehlé hodnoty jsou extrémní hodnoty a jsou jako body zakresleny samostatně. Obecný popis krabicového grafu je uveden na příkladu (obr. č. 9).



Obr. č. 9: Příklad krabicového grafu – Radiální pevnost pro směsi B [MPa]

8 VÝSLEDKY - TABULKY A GRAFY

8.1 PARAMETRY SÍLA-DRÁHA

Tabulka č. 2: Hodnoty parametru E_1 [J]

	E_1 [J]	
	x	S
A-1	20,318	0,907
A-2	16,922	1,171
A-3	14,436	1,199
A-4	11,505	0,860
A-5	9,449	0,886
B-1	8,635	0,967
B-2	8,818	0,691
B-3	8,229	1,083
B-4	8,841	0,923
B-5	9,352	1,142
C-1	20,394	1,430
C-2	17,608	0,596
C-3	14,735	0,946
C-4	12,095	0,825
C-5	14,009	13,101
D-1	9,182	0,963
D-2	10,101	0,559
D-3	10,050	0,945
D-4	10,537	0,591
D-5	11,227	0,659
E-1	21,200	0,571
E-2	18,403	0,657
E-3	14,835	0,416
E-4	12,208	0,607
E-5	9,226	0,537

Tabulka č. 3: Hodnoty parametru E_2 [J]

	E_2 [J]	
	x	S
A-1	7,322	0,061
A-2	6,272	0,032
A-3	5,273	0,025
A-4	4,236	0,022
A-5	3,221	0,032
B-1	3,271	0,064
B-2	3,232	0,050
B-3	3,230	0,031
B-4	3,188	0,026
B-5	3,235	0,040
C-1	7,236	0,050
C-2	6,475	0,042
C-3	5,632	0,072
C-4	4,801	0,040
C-5	3,815	0,036
D-1	3,214	0,024
D-2	3,453	0,031
D-3	3,587	0,060
D-4	3,727	0,060
D-5	3,886	0,049
E-1	7,268	0,060
E-2	6,285	0,026
E-3	5,300	0,032
E-4	4,285	0,027
E-5	3,238	0,017

Tabulka č. 4: Hodnoty parametru E_3 [J]

	E_3 [J]	
	x	S
A-1	1,924	0,016
A-2	1,888	0,016
A-3	1,849	0,010
A-4	1,833	0,011
A-5	1,834	0,010
B-1	1,907	0,028
B-2	1,870	0,010
B-3	1,856	0,008
B-4	1,843	0,012
B-5	1,851	0,020
C-1	1,928	0,015
C-2	1,896	0,011
C-3	1,888	0,011
C-4	1,858	0,012
C-5	1,851	0,016
D-1	1,895	0,017
D-2	1,872	0,027
D-3	1,845	0,017
D-4	1,829	0,029
D-5	1,827	0,031
E-1	1,922	0,014
E-2	1,901	0,012
E-3	1,879	0,012
E-4	1,882	0,021
E-5	1,881	0,010

Tabulka č. 5: Hodnoty parametru E_{\max} [J]

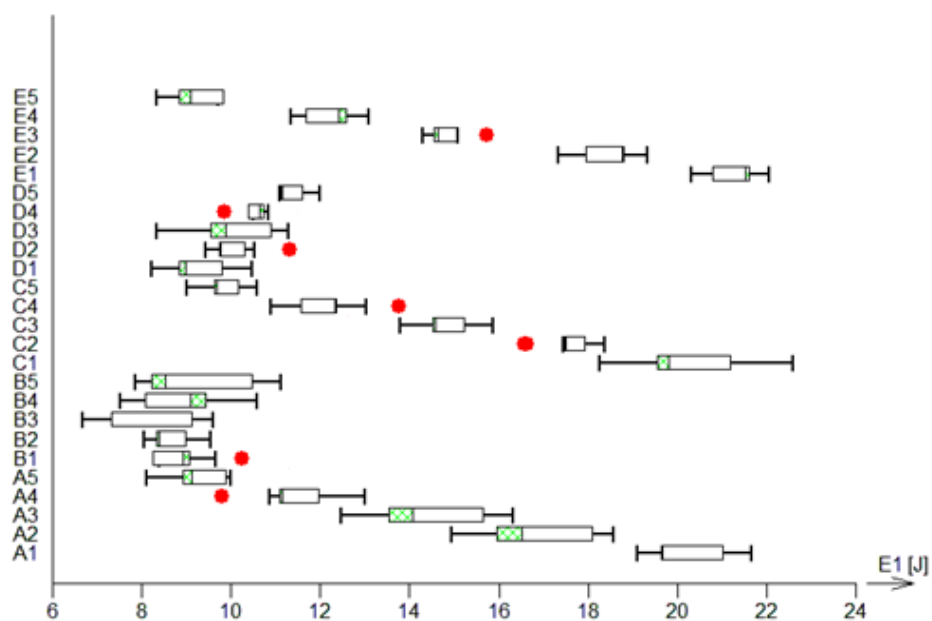
	E_{\max} [J]	
	x	S
A-1	29,565	0,894
A-2	25,081	1,200
A-3	21,559	1,215
A-4	17,573	0,878
A-5	14,502	0,899
B-1	13,803	0,980
B-2	13,920	0,685
B-3	13,314	1,089
B-4	13,872	0,910
B-5	14,437	1,148
C-1	29,557	1,471
C-2	25,978	0,583
C-3	22,255	0,973
C-4	18,755	0,844
C-5	19,676	13,081
D-1	14,291	0,983
D-2	15,427	0,528
D-3	15,481	0,984
D-4	16,091	0,591
D-5	16,939	0,687
E-1	30,389	0,554
E-2	26,590	0,645
E-3	22,012	0,434
E-4	18,375	0,622
E-5	14,245	0,542

8.2 RADIÁLNÍ PEVNOST

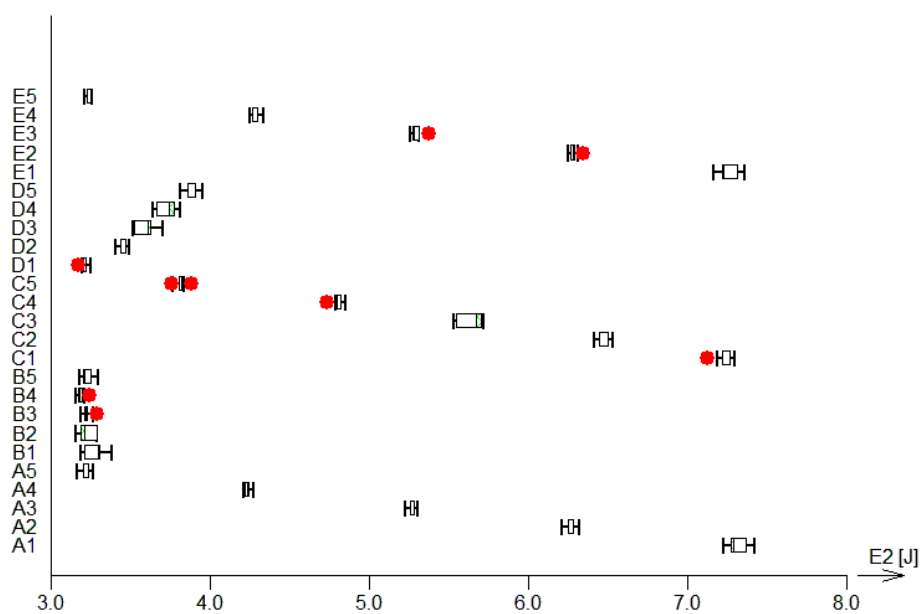
Tabulka č. 6: Hodnoty radiální pevnosti [MPa]

	Radiální pevnost [MPa]	
	x	S
A-1	2,774	0,159
A-2	2,353	0,059
A-3	1,792	0,054
A-4	1,335	0,088
A-5	1,047	0,100
B-1	0,447	0,065
B-2	0,602	0,045
B-3	0,731	0,063
B-4	0,878	0,079
B-5	1,166	0,107
C-1	2,748	0,065
C-2	2,177	0,030
C-3	1,481	0,068
C-4	0,908	0,036
C-5	0,468	0,026
D-1	0,455	0,039
D-2	0,470	0,031
D-3	0,426	0,027
D-4	0,452	0,028
D-5	0,476	0,034
E-1	2,816	0,066
E-2	2,038	0,077
E-3	1,316	0,036
E-4	0,790	0,042
E-5	0,438	0,055

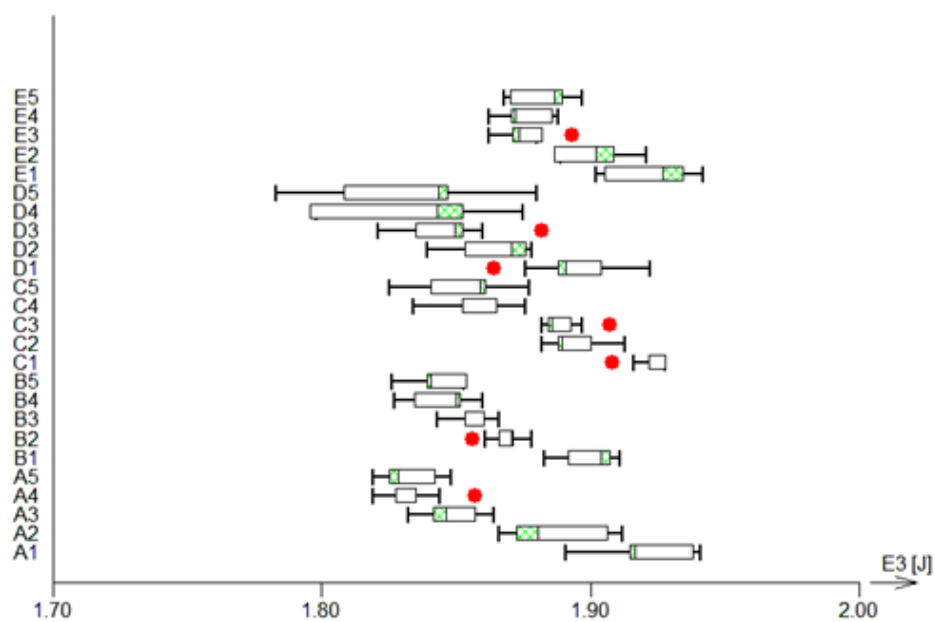
Graf č. 1: Závislost parametru E_1 [J] na složení jednotlivých směsí



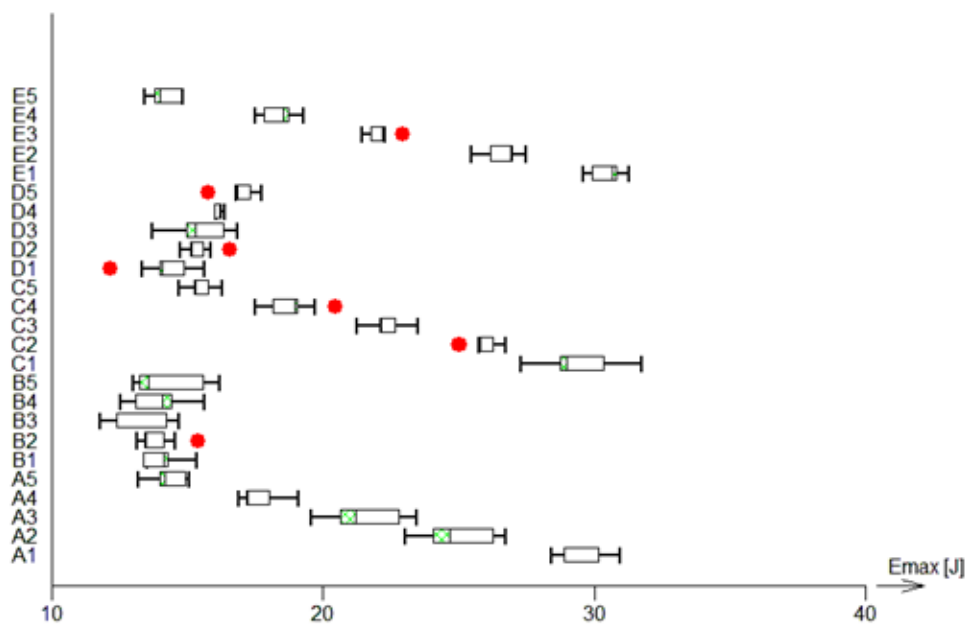
Graf č. 2: Závislost parametru E_2 [J] na složení jednotlivých směsí



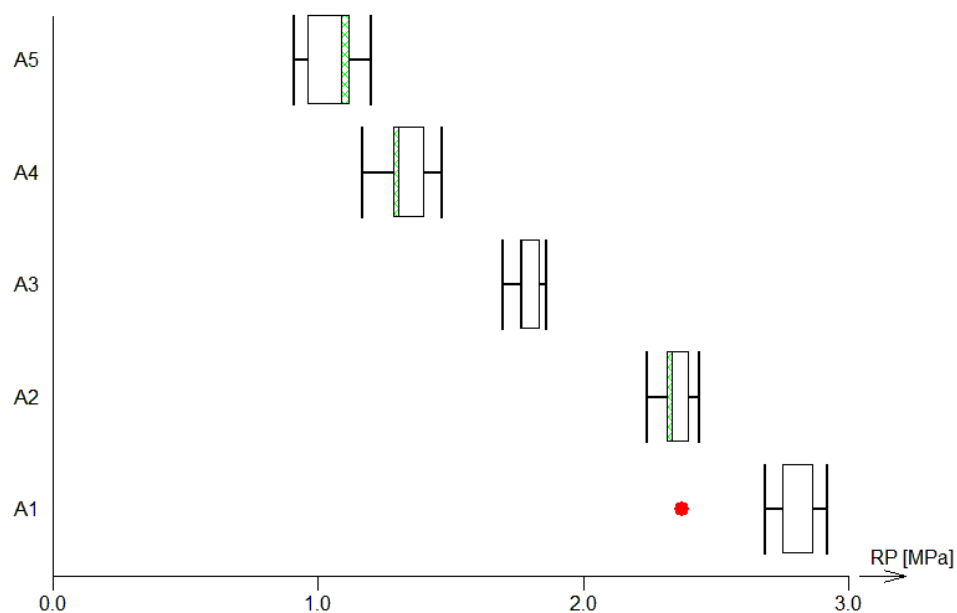
Graf č. 3: Závislost parametru E_3 [J] na složení jednotlivých směsí



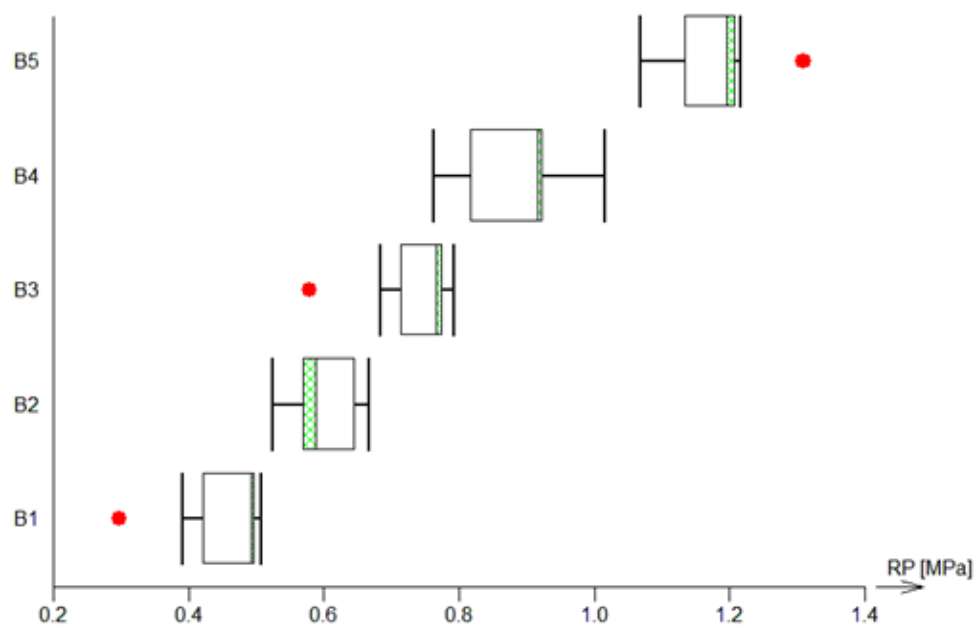
Graf č. 4: Závislost parametru E_{\max} [J] na složení jednotlivých směsí



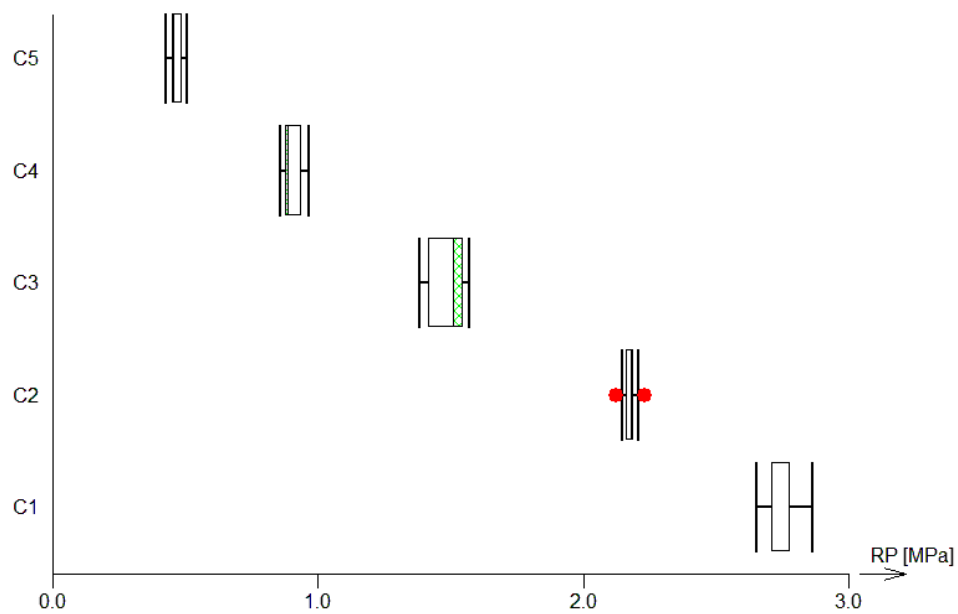
Graf č. 5: Radiální pevnost pro směsi A [MPa]



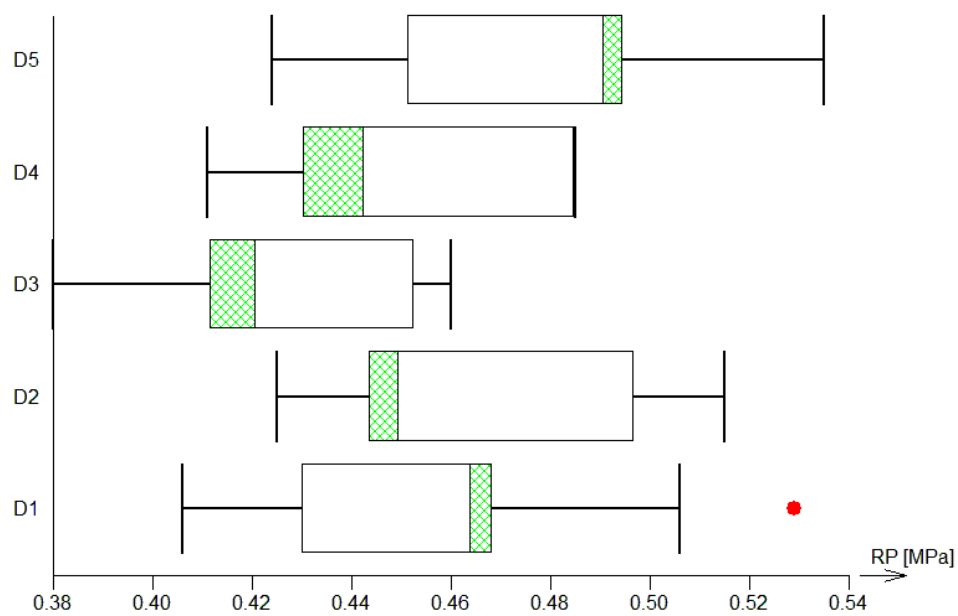
Graf č. 6: Radiální pevnost pro směsi B [MPa]



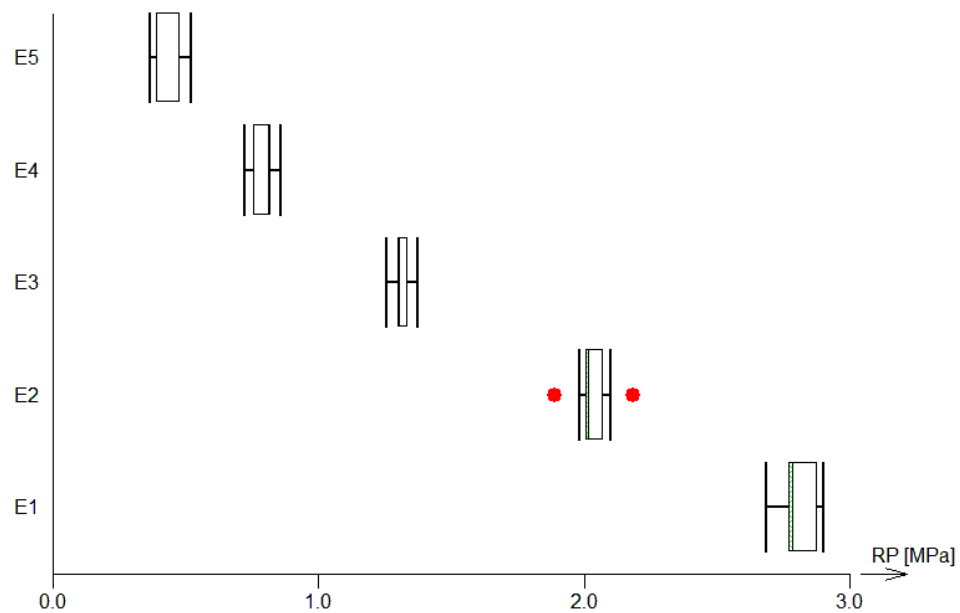
Graf č. 7: Radiální pevnost pro směsi C [MPa]



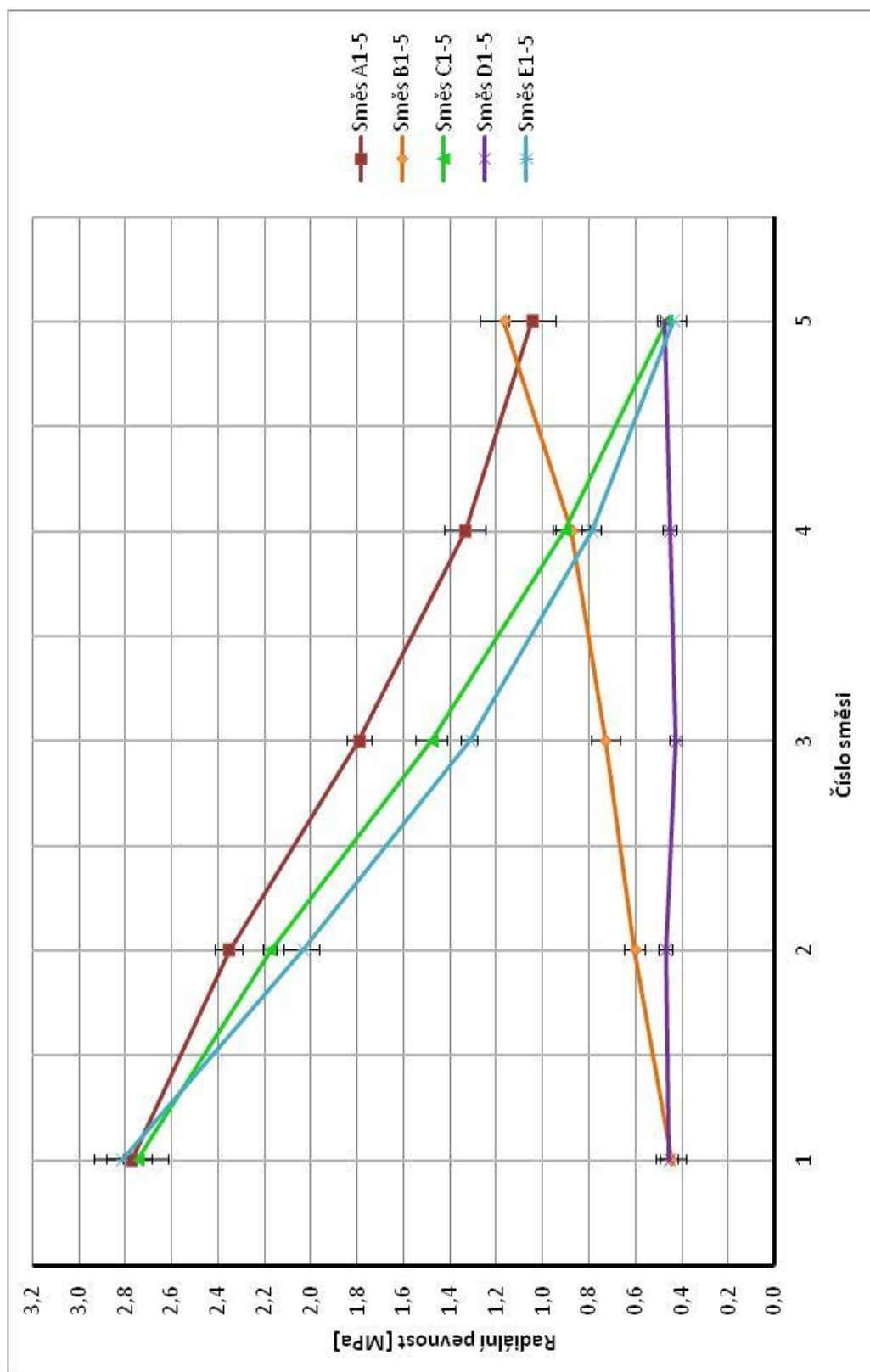
Graf č. 8: Radiální pevnost pro směsi D [MPa]



Graf č. 9: Radiální pevnost pro směsi E [MPa]



Graf č. 10: Radiální pevnost jednotlivých směsí [MPa]



9 DISKUSE

9.1 Hodnocení parametrů záznamu síla-dráha:

Parametry získané ze záznamu síla-dráha je možné použít k charakterizaci lisovacího procesu. Parametr E_1 představuje energii předlisování (energie spotřebovaná na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice), parametr E_2 plastickou energii (energie akumulovaná v tabletě po skončení lisování), parametr E_3 elastickou energii (uvolněná z tablety po skončení lisování) a parametr E_{\max} celkovou energii spotřebovanou během celého lisovacího cyklu ($E_1+E_2+E_3$).

9.1.1 E_1 – energie přelisování

Hodnoty parametru E_1 jsou uvedeny v tabulce č. 2 a vyneseny v grafu č. 1. Z výsledků vyplývá, že nejvyšší hodnoty E_1 vykazuje MCC a tedy i směsi s vysokým obsahem MCC. Jedná se o směsi A, C a E. Hodnoty u směsí obsahujících samotnou MCC se u těchto skupin pohybují v rozmezí 20,318 J – 21,200 J. S klesajícím množstvím MCC hodnoty E_1 klesají. U směsí obsahujících laktosu byly naopak zjištěny nejnižší hodnoty parametru E_1 . U samotné laktosy se hodnoty pohybují v rozmezí 8,635 J – 9,226 J. Jedná se o směsi B, D a E. HFV bezvodý i dihydrát způsobují ve směsi s MCC s jejich rostoucí koncentrací pokles parametru E_1 . U směsí s laktosou naopak tyto HFV parametr E_1 zvyšují. Směsi HFV bezvodého s MCC a směsi HFV bezvodého s laktosou mají lehce vyšší hodnoty E_1 oproti stejným směsím s HFV dihydrátem. U směsí laktosy s HFV bezvodým a laktosy s HFV dihydrátem je pozorován mírný růst parametru E_1 při měnících se koncentracích HFV bezvodého a dihydrátu.

Hodnoty E_1 klesají v následujícím pořadí: MCC > HFV bezvodý > HFV dihydrát > laktosa (tabulka č. 2, graf č. 1).

9.1.2 E_2 – plastická energie

Z tabulky č. 3 a grafu č. 2 vyplývá, že největší hodnoty parametru E_2 mají směsi s vysokým obsahem MCC. Hodnoty parametru E_2 pro směsi, které obsahují jako plnivo pouze MCC (směsi A, C, E), se pohybují v rozmezí 7,236 J – 7,322 J. S klesajícím množstvím MCC hodnoty E_2 klesají. HFV bezvodý i dihydrát tedy hodnoty parametru E_2 snižují. Nízké hodnoty parametru E_2 byly zjištěny u směsí obsahujících laktosu jako plnivo. Pro samotnou laktosu se hodnoty pohybují v rozmezí 3,214 J – 3,271 J. Směsi laktosy a HFV dihydrátu (B) si zachovávají relativně konstantní hodnoty E_2 při všech koncentracích, i když s rostoucí koncentrací HFV došlo k mírnému poklesu parametru E_2 . Směsi laktosy s HFV bezvodým (D) vykazují lehce vzestupnou tendenci hodnoty parametru E_2 s rostoucím množstvím HFV bezvodého.

Hodnoty E_2 klesají v následujícím pořadí: MCC > HFV bezvodý > HFV dihydrát a laktosa (tabulka č. 3, graf č. 2).

9.1.3 E_3 – elastická energie

Hodnoty parametru E_3 klesají v následujícím pořadí: MCC > laktosa > HFV dihydrát a HFV bezvodý. U všech směsí byly ale zjištěny velmi podobné hodnoty parametru E_3 . Vyšší hodnoty můžeme pozorovat u směsí, které obsahují jako plnivo pouze MCC (směsi A, C, E). Hodnoty se pohybují v rozmezí 1,922 J – 1,928 J. Hodnoty pro HFV bezvodý, u kterého je tento parametr nejnižší, jsou 1,827 J a 1,851 J. Nicméně mezi HFV bezvodým a dihydrátem jsou rozdíly hodnot parametru E_3 minimální (tabulka č. 4, graf č. 3).

9.1.4 E_{\max} – celková energie spotřebovaná při lisovacím cyklu

Z tabulky č. 5 a grafu č. 4 se dá konstatovat, že nejvyšší hodnotu parametru E_{\max} mají směsi obsahující MCC (směsi A, C, E). Tyto hodnoty se pohybují v rozmezí 29,557 J – 30,389 J. S klesající koncentrací MCC hodnoty E_{\max} klesají. HFV bezvodý i

dihydrát tedy u těchto směsí svou rostoucí koncentrací snižují celkovou energii lisování E_{\max} . Ve směsi s laktosou naopak dochází ke zvýšení celkové energie lisování E_{\max} s rostoucí koncentrací HFV bezvodého i dihydrátu. Nejnížší hodnoty E_{\max} byly zjištěny u směsí, které obsahují laktosu. Pro samotnou laktosu se hodnoty pohybují v rozmezí 13,803 J – 14,291 J. HFV bezvodý vykazuje mírně vyšší hodnoty E_{\max} v porovnání s HFV dihydrátem.

Hodnoty parametru E_{\max} klesají v následujícím pořadí: MCC > HFV bezvodý > HFV dihydrát > laktosa (tabulka č. 5, graf č. 4).

9.2 Hodnocení radiální pevnosti:

9.2.1 Hodnocení směsí A-1 až A-5

Směsi A-1 až A-5 se skládaly z různých poměrů MCC a HFV dihydrátu. Největší hodnota radiální pevnosti byla získána u tablet, které jako plnivo obsahovaly pouze MCC a to 2,774 MPa. Se vzrůstajícím podílem HFV dihydrátu radiální pevnost klesala. (tabulka č. 6, graf č. 5, graf č. 10). Nejnižší hodnota se naměřila u tablet, které jako plnivo obsahovaly samotný HFV dihydrát a to 1,047 MPa. HFV dihydrát tedy snižuje radiální pevnost tablet s obsahem MCC. Je to pravděpodobně dáno jeho strukturou, kdy částice HFV nejsou schopny mezi sebou vytvořit pevnější vazby a zřejmě také zabraňují vytváření vazeb mezi částicemi MCC, čímž se snižuje pevnost tablet.

9.2.2 Hodnocení směsí B-1 až B-5

Směsi B-1 až B-5 obsahovaly laktosu a HFV dihydrát. Tablety, které obsahovaly jako plnivo pouze laktosu, vykazovaly nejnižší radiální pevnost a to 0,447 MPa. Se vzrůstajícím podílem HFV dihydrátu radiální pevnost rostla. Nejvyšší hodnota se naměřila u tablet obsahujících jako plnivo samotný HFV dihydrát a to 1,166 MPa (tabulka č. 6, graf č. 6, graf č. 10). Laktosa i HFV jsou považovány za křehké materiály, které během lisování fragmentují. Nevytváří také příliš pevné vazby mezi částicemi, a proto mají jejich tablety nižší radiální pevnost.^{19,20}

9.2.3 Hodnocení směsí C-1 až C-5

Směsi C-1 až C-5 byly složeny z MCC a HFV bezvodého. U tablet z MCC byla naměřena největší radiální pevnost a to 2,748 MPa. S rostoucí koncentrací HFV bezvodého radiální pevnost klesala (tabulka č. 6, graf č. 7, graf č. 10). Nejnižší pevnost

se zjistila u tablet obsahujících pouze bezvodý HFV a to 0,468 MPa.

V porovnání se směsmi A-1 až A-5 obsahujícími MCC a HFV dihydrát klesala radiální pevnost u C-1 až C-5 výrazněji (tabulka č. 6, graf č. 10). Tablety z HFV bezvodého mají také nižší radiální pevnost než tablety z HFV dihydrátu. Rozdíl v pevnosti může být dán právě přítomností hydrátové vody, která by se mohla podílet na zpevnění struktury tablet.³⁰

9.2.4 Hodnocení směsí D-1 až D-5

Směsi D-1 až D-5 obsahovaly laktosu a HFV bezvodý. Tablety obsahující jako plnivo samotnou laktosu mají radiální pevnost 0,455 MPa a tablety obsahující samotný HFV bezvodý mají radiální pevnost 0,476 MPa. Hodnoty jsou tedy podobné. Stejně tak směsi s různým poměrem těchto látek mají hodnoty pevnosti podobné. Nejnižší hodnota se zjistila u směsi D-3, kde je HFV i laktosa ve stejném poměru. Je to 0,426 MPa. Obecně byly u směsí D-1 až D-5 naměřeny nejnižší hodnoty radiální pevnosti ze všech použitých směsí (tabulka č. 6, graf č. 8, graf č. 10). Laktosa i HFV bezvodý tak mají podobné vlastnosti a ve směsi se vzájemně příliš neovlivňují.

9.2.5 Hodnocení směsí E-1 až E-5

Směsi E-1 až E-5 se skládaly z MCC a laktosy. S rostoucím podílem laktosy klesá radiální pevnost tablet. Tento pokles je výraznější než u směsí A-1 až A-5 a C-1 až C-5 (tabulka č. 6, graf č. 9, graf č. 10). Nejvyšší hodnota se zjistila u směsi E-1, která jako plnivo obsahuje pouze MCC, a to 2,816 MPa. Nejnižší hodnotu má směs E-5, která jako plnivo obsahuje pouze laktosu a to 0,438 MPa. MCC je považována za plastický materiál, který během lisování může vytvářet mezi částicemi pevnější vazby. Oproti tomu laktosa je křehký materiál a vytváří pouze slabé vazby.^{19,20} Proto se s rostoucí koncentrací laktosy ve směsi radiální pevnost tablet snižuje.

10 ZÁVĚR

- Nejvyšší hodnoty E_1 (energie předlisování) vykazovaly směsi s mikrokrytalickou celulosou Comprecel 102 (směsi A, C a E), nejnižší hodnoty byly pozorovány u směsí B obsahujících laktosu SpheroLac 100 a hydrofenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160.
- Nejvyšší hodnoty E_2 (plastická energie) byly naměřeny u směsí s mikrokrytalickou celulosou Comprecel 102 (směsi A, C a E), nejnižší hodnoty byly zjištěny u směsí B obsahujících laktosu SpheroLac 100 a hydrofenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160.
- Hodnoty parametru E_3 (elastická energie) byly u všech směsí velmi podobné. Mírně vyšší hodnoty byly zjištěny u směsí s vysokým obsahem mikrokrytalické celulosy Comprecel 102.
- Nejvyšší hodnoty E_{\max} (celková energie spotřebovaná během lisovacího cyklu) vykazovaly směsi s mikrokrytalickou celulosou Comprecel 102 (směsi A, C a E), nejnižší hodnoty byly naměřeny u směsí B obsahujících laktosu SpheroLac 100 a hydrofenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160.
- Nejvyšší hodnoty radiální pevnosti byly pozorovány u směsí A obsahujících mikrokrytalickou celulosu Comprecel 102 a hydrofenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160. Nejnižší hodnoty radiální pevnosti byly zjištěny u směsí D obsahujících laktosu SpheroLac 100 a hydrofenfosforečnan vápenatý bezvodý Di-Cafos A150.

11 LITERATURA

1. ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN M. E.: *J. Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed., 2009. London: Pharmaceutical Press, 888 s., ISBN 978-0-85369-792-3. Calcium Phosphate, Dibasic Anhydrous s. 94-96, Calcium Phosphate, Dibasic Dihydrate s. 96-99, Lactose, Anhydrous s. 359-361, Cellulose, Microcrystalline s. 129-133, Magnesium Stearate s. 404-407.
2. *Český lékopis 2009*. 2009. Praha: Grada Publishing, 3968 s., ISBN 978-80-247-2994-7. Calcii hydrogenophosphas anhydricus, Calcii hydrogenophosphas dihydricus s. 1543-1545, Lactosum anhydricum s. 2438-2439, Cellulosum microcristallinum s. 1647-1650, Magnesii stearas s. 2524-2526, Theophyllinum s. 3276-3277, Tabulettae s. 827-829.
3. JIVRAJ, M., MARTINI, L. G., THOMSON, C. M.: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm. Sci. Technol. Today*, 2000, Volume 3, Issue 2, s. 58-63. ISSN 1461-5347.
4. AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W.: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Volume 2: Rational Design and Formulation*. 3rd ed., 2008. New York: Informa Healthcare USA, 546 s., ISBN 978-0-8493-9015-9. Inorganic calcium salts s. 194, Lactose s. 192-194, Microstalline cellulose s. 184-192, Magnesium Stearate s. 255-260.
5. DOLDÁN, C., SOUTO, C. et al.: Dicalcium phosphate dihydrate and anhydrous dicalcium phosphate for direct compression: A comparative study. *Int. J. Pharm.*, 1995, Volume 124, Issue 1, s. 69-74. ISSN 0378-5173.
6. ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., COOK W. G., FENTON M. E.: *J. Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7th ed., 2012. London: Pharmaceutical Press, 1064 s., ISBN 978-0-85711-027-5. Lactose, Anhydrous s. 410-412, Cellulose, Microcrystalline s. 140-144, Magnesium Stearate s. 457-462.

-
7. ZIFFELS, S., STECKEL, H.: Influence of amorphous content on compaction behaviour of anhydrous α -lactose. *Int. J. Pharm.*, 2010, Volume 387, Issues 1-2, s. 71-78. ISSN 0378-5173.
8. JAIN, R., RAILKAR, A. S. et al.: Stability of a hydrophobic drug in presence of hydrous and anhydrous lactose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1998, Volume 46, Issue 2, s. 177-182. ISSN 0939-6411.
9. PATEL, N. K., UPADHYAY, A. H. et al.: An evaluation of microcrystalline cellulose and lactose excipients using an instrumented single station tablet press. *Int. J. Pharm.*, 1994, Volume 110, Issue 3, s. 203-210. ISSN 0378-5173.
10. THOORENS, G., KRIER, F. et al.: Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—A review. *Int. J. Pharm.*, 2014, Volume 473, Issues 1-2, s. 64-72. ISSN 0378-5173.
11. LAKIO, S., VAJNA, B. et al.: Challenges in Detecting Magnesium Stearate Distribution in Tablets. *AAPS PharmSciTech*, 2013, Vol. 14, No. 1, s. 435-444. ISSN 1530-9932.
12. PERRAULT, M., BERTRAND, F., CHAOUKI, J.: An investigation of magnesium stearate mixing in a V-blender through gamma-ray detection. *Powder Technol.*, 2010, Volume 200, Issue 3, s. 234-245. ISSN 0032-5910.
13. POBUDKOWSKA, A., DOMAŃSKA, U. et al.: The physicochemical properties and solubility of pharmaceuticals – Methyl xanthines. *J. Chem. Thermodyn.*, 2014, Volume 79, s. 41-48. ISSN 0021-9614.
14. National Center for Biotechnology Information: *PubChem Compound Database*, k 5.1.2015. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2153#section=Top>

-
15. AIRAKSINEN, S., KARJALAINEN, M. et al.: Comparison of the effects of two drying methods on polymorphism of theophylline. *Int. J. Pharm.*, 2004, Volume 276, Issues 1–2, s. 129-141. ISSN 0378-5173.
16. GIBSON, M.: *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. 2nd ed., 2009. New York: Informa Healthcare USA, 541 s, ISBN 987-1-4200-7317-1. Oral Solid Dosage Forms s. 367, Elasticity s. 379-380.
17. AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W.: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties*. 3rd ed., 2008. New York: Informa Healthcare USA, 639 s., ISBN 978-0-8493-9014-2. Calculation of net work of compaction from the force-displacement profile s. 600-603, Crushing Strength vs. P_{\max} s. 605-610.
18. KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. et al.: *Technologie léků*. 3. vydání, 2006. Praha: Galén, 399 s., ISBN 978-80-7262-423-2. s. 231-232.
19. SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M.: Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chem. listy*, 2014, 108, s. 624-629. ISSN 1213-7103.
20. BUSIGNIES, V., TCHORELOFF, P. et al.: Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. I. Compressibility. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2004, Volume 58, Issue 3, s. 569-576. ISSN 0939-6411.
21. ANTIKAINEN, O., YLIRUUSI, J.: Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force–distance compression profile. *Int. J. Pharm.*, 2003, Volume 252, Issues 1–2, s. 253-261. ISSN 0378-5173.
22. MAZEL, V., DIARRA, H. et al.: Comparison of different failure tests for

pharmaceutical tablets: Applicability of the Drucker–Prager failure criterion. *Int. J. Pharm.*, 2014, Volume 470, Issues 1–2, s. 63-69. ISSN 0378-5173.

23. PITT, K. G., HEASLEY M. G.: Determination of the tensile strength of elongated tablets. *Powder Technol.*, 2013, Volume 238, s. 169-175. ISSN 0032-5910.

24. SHANG, C., SINKA, I. C. et al: Break force and tensile strength relationships for curved faced tablets subject to diametrical compression. *Int. J. Pharm.*, 2013, Volume 442, Issues 1–2, s. 57-64. ISSN 0378-5173.

25. PODCZECK, F.: Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets - From empiricism to science. *Int. J. Pharm.*, 2012, Volume 436, Issues 1–2, s. 214-232. ISSN 0378-5173.

26. SINKA, I. C., MOTAZEDIAN, F. et al.: The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. *Powder Technol.*, 2009, Volume 189, Issue 2, s. 276-284. ISSN 0032-5910.

27. SHANG, C., SINKA, I. C., PAN, J.: Modelling of the break force of tablets under diametrical compression. *Int. J. Pharm.*, 2013, Volume 445, Issues 1–2, s. 99-107. ISSN 0378-5173.

28. OTSUKA, M., YAMANE, I., MATSUDA, Y.: Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. *Adv. Powder Technol.*, 2004, Volume 15, Issue 4, s. 477-493. ISSN 0921-8831.

29. LARHRIB, H., WELLS, J. I.: Compression speed on polyethylene glycol and dicalcium phosphate tableted mixtures. *Int. J. Pharm.*, 1998, Volume 160, Issue 2, s. 197-206. ISSN 0378-5173.

30. LANDÍN, M., ROWE, R. C., YORK, P.: Structural changes during the dehydration of dicalcium phosphate dihydrate. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1994, Volume 2, Issue 3, s. 245-252. ISSN 0928-0987.